Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

# Metabolitenverschiebungen beim Menschen nach intravenöser Verabreichung von Tolbutamid und Glukagon

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Reinhold Schmülling
aus Gelsenkirchen

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0048

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

# Metabolitenverschiebungen beim Menschen nach intravenöser Verabreichung von Tolbutamid und Glukagon

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Reinhold Schmülling
aus Gelsenkirchen

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Eggstein
(Professor Dr. Dr. h. c. H. E. Bock)
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Bierich

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | Einleitung ..... | 1 |
| II. | Physiologische Vorbemerkungen ..... | 3 |
| | 1. Kohlenhydratstoffwechsel ..... | 3 |
| | 2. Fettstoffwechsel ..... | 5 |
| | 3. Energiegewinnung ..... | 8 |
| | 4. Regelmechanismen ..... | 10 |
| | 5. Fragestellung ..... | 15 |
| III. | Versuchsanordnung und Methoden ..... | 16 |
| | 1. Kriterien der Probandenauswahl ..... | 16 |
| | 2. Liste der Probanden ..... | 17 |
| | 3. Versuchsvorbereitung ..... | 18 |
| | 4. Klinisch-Chemische Methoden ..... | 18 |
| | 5. Statistische- und Rechenmethoden ..... | 21 |
| IV. | Ergebnisse ..... | 22 |
| | 1. Belastungsversuche mit Tolbutamid ..... | 23 |
| | 2. Belastungsversuche mit Glukagon ..... | 34 |
| V. | Diskussion der Ergebnisse ..... | 44 |
| | 1. Belastungsversuche mit Tolbutamid ..... | 44 |
| | 2. Belastungsversuche mit Glukagon ..... | 49 |
| VI. | Zusammenfassung ..... | 52 |
| VII. | Fortran-IV-Programme, die zur Auswertung der Ergebnisse erstellt wurden ..... | 53 |
| VIII. | Literaturverzeichnis ..... | 69 |

# I. EINLEITUNG

Die enge Verbindung und gegenseitige Abhängigkeit des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels wurde durch Forschungen, die Problemen des Diabetes mellitus galten, herausgestellt. Der In-Vitro-Forschung ist es gelungen, die Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen durch physiologische und unphysiologische Substanzen bei frei wählbaren Konzentrationen zu beschreiben. Einzelne Stoffwechselschritte lassen sich hierbei aus dem Gesamtstoffwechsel herauslösen und partiell betrachten. So gelang es, einzelne Stoffwechselschritte durch die Bestimmung der daran beteiligten Substanzen in ihrer Abhängigkeit von regelnden Faktoren zu beschreiben.

Will man diese In-Vitro-Ergebnisse auf den Stoffwechsel des gesamten, normal funktionierenden Organismus übertragen, sieht man sich vor Schwierigkeiten gestellt. Die Veränderung eines Parameters löst im intakten Organismus eine Fülle von sekundären, gegenregulierenden Maßnahmen aus, die es oft nicht gestatten, die In-Vitro-Ergebnisse wiederzuerkennen. Deren Bedeutung wird so geschmälert; es ist nie gesichert, in welchem Ausmaß ein experimentell gefundener Vorgang im Organismus verwirklicht wird.

Untersuchungen am intakten Organismus haben zu entscheiden, welche Bedeutung die in vitro gefundenen Ergebnisse für den Gesamtorganismus besitzen.

Voraussetzung dazu ist die Kenntnis der einzelnen Stoffwechselschritte durch die In-Vitro-Methoden und die Bestimmung möglichst vieler Parameter an den Zentralpunkten des Stoffwechsels. Erst dann ist man in der Lage, Aussagen über die tatsächlichen Vorgänge zu machen.

Es sind Methoden notwendig, die bei der Bestimmung der einzelnen Parameter selbst keinen Einfluß auf den Stoffwechsel nehmen. Die einfachste Möglichkeit ist die Bestimmung der in Frage kommenden Parameter im Blut, sofern die Menge der Blutproben in der Zeit so gering gehalten werden kann, daß daraus kein Reiz für eine Regelmaßnahme des Organismus resultiert.

Diese Möglichkeit eröffnete sich mit der Entwicklung moderner, enzymatischer Substratbestimmungen. Derartige Methoden standen bei dieser Arbeit zur Verfügung.

Ich habe folgende Parameter gleichzeitig bestimmt:

Blutzucker, Pyruvat, Lactat,

freies Glycerin, freie Fettsäuren, Triglyceride,

Acetacetat und Hydroxybutyrat.

## II. PHYSIOLOGISCHE VORBEMERKUNGEN - FRAGESTELLUNG.

### II. 1. K o h l e n h y d r a t s t o f f w e c h s e l .

Die Veränderungen der Konzentrationen von Blutzucker, Pyruvat und Lactat sind geeignet, die Wege der Glukosemetabolisierung zu characterisieren.

Der Blutzuckerspiegel wird bestimmt vom Glukoseausstoß der Leber und der Glukoseutilisation in der Peripherie, immer vorausgesetzt, daß Grundumsatzbedingungen eingehalten werden. Der Weg der Glukose in die Muskel- und Fettgewebszelle ist zum kleineren Teil Diffusion dem Konzentrationsgefälle folgend. Der Hauptanteil benützt ein stereospezifisches Transportsystem durch die Zellmembran, dessen Aktivität vom Insulin kontrolliert wird. (CROFFORD und RENOLD 1965 a(28), b(29))

Durch Hexokinase wird die Glukose zum stoffwechselaktiven Glukose-6-Phosphat phosphoryliert. Die weitere Metabolisierung ist auf drei Wegen möglich, die je nach Energielage der Zelle eingeschlagen werden und hormonaler Steuerung unterliegen:

1) Umlagerung durch Phosphoglukomutase in Glukose-1-Phosphat und Aufbau von Glykogen über Uridindiphosphatglukose.

2) Glukoseoxydation über den Pentosephosphat-Zyklus (Warburg-Dickens-Horecker-Shunt) mit Reduktion von TPN zu $TPNH_2$. Dieser Weg wird beschritten, wenn ausreichend $TPNH_2$ wieder oxydiert wird, wie beim Aufbau von Fettsäuren. (JUNGAS und BALL1963(74), DECKER 1962(30), LANGDON 1955(85))

Außerdem kann eine Oxydation durch die $TPNH_2$-Cytochrom-c-Reduktase und das Cytochrom c erfolgen, eine Reaktion, die nur in Verbindung mit der Atmungskette innerhalb der Mitochondrien von Bedeutung ist.

3) Glykolyse nach dem Embden-Meyerhof-Parnas-Schema.

Weg 2) und 3) führen zu Pyruvat und Lactat, letzterer funktioniert auch unter anaeroben Bedingungen.

Das Substratpaar Pyruvat und Lactat ist frei diffusibel und gibt über das Schicksal der in die Zelle eingetretenen Glukose Auskunft. Aus dem Verhältnis Lactat/Pyruvat im Blut, auch formulierbar an der Veränderung des Redoxpotentials ($dE_h$), kann unter gewissen Voraussetzungen das Ausmaß der Glykolyse in der Leber abgelesen werden. Blutentnahme ohne Stauung, Ausschaltung erethischer Faktoren sind erforderlich. Vergrößerung des Quotienten Lactat/Pyruvat, das heißt eine negative Redoxpotentialdifferenz gegenüber dem Ausgangswert, bedeuten verstärkte Glykolyse. Verkleinerung des Quotienten und

und eine positive Redoxpotentialdifferenz zeigen eine verminderte Glykolyse und Bevorzugung der Oxydativen Phosphorylierung in der Atmungskette an. ( BÜCHER und KLINGENBERG 1958(19), HOHORST,KREUTZ,BÜCHER 1959(72), GUDBJARNASON undBING 1962(59)).

II. 2. F e t t s t o f f w e c h s e l .

Der Fettstoffwechsel soll an Hand der Konzentrationen von freiem Glycerin , freien Fettsäuren, Triglyceriden, Acetacetat und Hydroxybutyrat im Blut kontrolliert werden.

Unter Grundumsatzbedingungen resultiert die Konzentration der Triglyceride aus der Leberabgabe und der Aufnahme in der Peripherie vor allem in die Fettzelle. ( HAVEL und GOLDFIEN 1961(69), HAVEL,FELTS, VAN DUYNE 1962(67), NESTLE, HAVEL, BEZMAN 1962(105), OLIVECRONA 1962(109), GOUSIOS, FELTS, HAVEL 1963(57), FARQUHAR, GROSS, WAGNER, REAVEN 1965(43), OLIVECRONA, BELFRAGE 1965 (110), RUBINSTEIN, DANIEL, LECHTER, BECK 1965(124))

In der Fettzelle unterliegen die Triglyceride einem Kreislauf von Hydrolyse und Wiederveresterung. Als Produkte der Hydrolyse entstehen freie Fettsäuren und freies Glycerin. In der Fettzelle fehlt Glycerokinase, weshalb Glycerin ans Blut abgegeben wird zur weiteren

Verarbeitung in der Leber. Die Konzentration von freiem Glycerin ist somit ein Indikator der Lipolyse in der Fettzelle. ( SCHWARZ, BOTTERMANN, CLAUSSEN, KOPETZ, EYMER 1962(131), VAUGHAN 1961 a(150), b(151), STEINER, CAHILL 1963(139), BALL, JUNGAS 1964(9))

Die Fettsäuren werden im Fettgewebe wiederverestert in Abhängigkeit vom verfügbaren Glycerinphosphat aus der Glykolyse. Zum anderen Teil werden die Fettsäuren an das Blut abgegeben und an Albumin gebunden zu Muskelgewebe und Leber transportiert und je nach ihrer Konzentration von Leber- und Muskelzellen aufgenommen. ( SPITZER, HOHENLEITNER 1961(136), GORDON, CHERKES 1956(54) und1958(55) GORDON, CHERKES, GATES 1957(56), ARMSTRONG et al. 1961(5))

Die weitere Metabolisierung der Fettsäuren führt über die beta-Oxydation zum Acetyl-Co-A; sie läuft in den Mitochondrien ab, wo die anfallenden reduzierten Koenzyme über die Atmungskette wieder in oxydierter Form bereitgestellt werden. ( RESHEF, SHAPIRO 1962(120)) Beim Hund stammen 38 % des in der Leber produzierten Kohlendioxyd aus der Fettsäurenverheizung.( SPITZER u. M. 1965(135))

Die Wiederveresterung der freien Fettsäuren in Fettgewebe und Leber hängt unter anderem ab von der Menge des vorhandenen alpha-Glycerinphosphats. Es wird in der

Leber durch die Glykolyse und durch eine glycerokinase-katalysierte Phosphorylierung von Glycerin, das aus der Peripherie antransportiert wird, gebildet. Im Fettgewebe hängt die Konzentration des alpha-Glycerinphosphats allein von der Glykolyserate ab. Wiederveresterung und Glykolyserate sind damit in der Fettzelle eng aneinander gekoppelt.

In der Leber neu gebildete Triglyceride werden wieder ans Blut abgegeben und den Speichern zugeführt, um erneut der Metabolisierung zur Verfügung zu stehen. ( RANDLE, GARLAND, HALES, NEWSHOLME 1963(116), Hales 1966(60), RANDLE 1964(115), STOWERS, STEIN 1966(141), GARLAND, RANDLE 1964(49), RUBINSTEIN, DANIEL, CHIU, BECK 1965(123))

Die in der Leber große Kapazität für die beta-Oxydation der Fettsäuren und die verhältnismäßig geringe Ausstattung mit den Enzymen des Zitronensäurezyklus führt in der Leber zu einem großen Anfall von Acetyl-Co-A, das nicht verbrannt werden kann. Neben der Fettsäuresynthese über Malonyl-Co-A, wozu $TPNH_2$ aus dem Pentosephosphatzyklus benötigt wird, steht der Weg zum Acetacetat und Hydroxybutyrat über den Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Co-A-Zyklus offen. Dieser Weg wird in der Leber beschritten, und es werden Ketonkörper gebildet. Die Leber selbst kann gebildetes Acetacetat und Hydroxybutyrat im Lynenzyklus zu Steroiden aufbauen. Ihr fehlt aber die Succinyl-Acet-

acetat-Thiopherase, die zur Aktivierung und neuerlichen Einschleusung der Ketonkörper in den von Lynen beschriebenen Hydroxy-Methyl- Glutaryl-Co-A-Zyklus benötigt wird. Die Ketonkörper werden an das Blut weitergegeben. ( LANGDON 1955(85), LYNEN u. M. 1958(93), KREBS 1960(81), DECKER 1962(30), WIELAND u. M. 1960(156), WIELAND, LÖFFLER 1963 (1963), WIELAND, WEISS 1963(157), BLACKARD,OMORI 1965(15)) Sie bilden stark benutzte Energieträger des Organismus. In Säugetiermuskeln wird bis zu 75 % des Energiebedarfs durch ihre Endoxydation im Zitronensäurezyklus gedeckt. ( KREBS,1961(82), KREBS, EGGLESTON, D'ALESSANDRO 1961(83), WILLIAMSON, KREBS 1961(158),KREBS, SPEAKE,HEMS 1965(84))

Das Substratpaar Hydroxybutyrat und Acetacetat spiegelt das Redoxpotential des Mitochondrialraumes wider, wie es Lactat und Pyruvat für den endoplasmatischen Raum tun. ( LEHNINGER, SUDDUTH, WISE 1960(88), KLINGENBERG, v. HÄVEN 1963(78)) Ein vergrößerter Quotient Hydroxybutyrat/Acetacetat und eine negative Redoxpotentialdifferenz gegenüber dem Ausgangswert zeugen von einer eingetretenen Verminderung der oxydativen Phosphorylierung durch die Atmungskette, ein verkleinerter Quotient und eine positive Redoxpotentialdifferenz bedeuten vermehrte Aktivität der Atmungskette.

II. 3. E n e r g i e g e w i n n u n g .

Zwei Typen von Energieträgern konkurrieren im

Organismus um Abbau und Oxydation, um die Regeneration von ADP zu ATP:

1 ) Aus den Glykogenspeichern der Leber wird Glukose an das Blut abgegeben und so allen Organen zur Verfügung gestellt. Der ATP-liefernde Abbau geht zunächst auch unter anaeroben Bedingungen bis zu Lactat und Pyruvat, also zu kleineren Molekülen, die frei diffusibel sind und wiederum allen Organen zur Verfügung stehen. Ausgehend von der Glukose ist in diesen Zwischenprodukten noch 75 % der verwertbaren Energie enthalten. Die oxydative Dekarboxylierung führt zum Acetyl-Co-A.

2 ) Aus den Fettspeichern des Fettgewebes werden durch Lipolyse der Triglyceride freie Fettsäuren an das Blut abgegeben und an Albumin gebunden zu allen Organen des Körpers transportiert und zur Verbrennung zur Verfügung gestellt. In der Leber werden sie unter ATP-Gewinn zu Acetacetat und Hydroxybutyrat abgebaut und dabei rund ein Drittel der einer Fettsäure innewohnende Energie verbraucht. Diese $C_4$-Säuren sind frei diffusibel und stehen allen Organen zur weiteren Verbrennung zur Verfügung. Außerdem werden so die schwierigen Probleme des Transports der freien Fettsäuren, der nur an Albumin gebunden möglich ist, umgangen. Der weitere, energieliefernde Abbau der $C_4$-Säuren führt auch zu Acetyl-Co-A.

## II. 4. Regelmechanismen.

Vom Acetyl-Co-A vereinigt sich der Abbauweg von Glukose und Fettsäuren, um im Zitronensäurezyklus in Verbindung mit der Atmungskette den verbliebenen Großteil der ihnen innewohnenden Energie durch die Bildung von ATP dem Organismus zur Verfügung zu stellen.

Aus welcher dieser beiden Hauptenergiequellen der Organismus vorwiegend sein benötigtes ATP erstellt, wird über drei Wege geregelt:

1) Es existiert ein multipler Rückkopplungsmechanismus der Energieträger untereinander, ein Automatismus, der durch die Regulierung der Konzentrationen aller beteiligten Energieträger ein Gleichgewicht in der Energieversorgung aus Glukose und Fettsäuren einstellt.

2) Hormone können als Aktivatoren und Hemmer in dieses selbstregulierende Gleichgewicht eingreifen und es verschieben. Sie machen es reaktionsschneller und passen es an extreme Situationen an.

3) Die Energieträger beeinflussen ihrerseits die Wirksamkeit der Hormone.

Zu 1): Wir gehen von einem vermehrten Glukoseangebot, wie es nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit physiologischerweise auftritt aus. Mit dem verstärkten Glukoseeinstrom in die Fettzelle kommt es dort zu einer verstärkten Glykolyse, zu vermehrter Bereitstellung von alpha-Glycerophosphat

und vermehrt auch zu einer Lipogenese. Glukose schafft in erster Linie die Voraussetzung für eine Veresterung freier Fettsäuren zu Triglyceriden, also zu einer Speicherung der Fettsäuren im Fettgewebe. Ein verminderter Ausstoß freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe, ein fallender Spiegel im Blut ist die Folge. ( DOLE 1956(35), GORDON, CHERKES, GATES 1957(56), ALBRINK, FITZGERALD, MAN 1958(4), BALLY, CAHILL, LEBOEUF, RENOLD 1960(10), RABEN, HOLLENBERG 1960(114), ARMSTRONG u. M. 1961 b(6), RANDLE, GARLAND, HALES, NEWSHOLME, 1963(116),JUNGAS, BALL 1964(75), GRIES, ZIMMER, JAHNKE 1964(58), ZIMMER, GRIES, JAHNKE 1964(160), SHIMA 1965(133), HALES 1966(60), STOWERS, STEIN, 1966(141))

Mit fallender Konzentration der freien Fettsäuren im Blut sinkt automatisch ihr Einstrom in Leber- und Muskelgewebe. ( FINE, WILLIAMS 1960(45), ARMSTRONG u. M. 1961 a(5), AYDIN, SOKAL 1963(7)) Das verminderte Angebot freier Fettsäuren an die Leber bedingt eine verminderte Wiederveresterung und damit fallende Triglyceridspiegel im Blut als Folge des erhöhten Glukoseangebots. ( LAURELL 1959(86), STEIN, SHAPIRO 1959(138), KAY, ENTENMAN 1961(76), ROHEIM, EDER 1961(122), BIERMAN, GORDIS, HAMLIN 1962(12), GORDIS 1962(53), HOLLISTER, WRIGHT 1965(73), EGGSTEIN 1965(36), KERN, EISENMAN, NORMAL 1965(77)) Aus dem selben Grunde kommt es zu einer verminderten Ketonkörperproduktion in der Leber. ( HANSON, JOHNSON, ZAHARKO 1965(63),

EGGSTEIN 1965(36), ONKO, ZILVERSMITH 1966(111)) Das verminderte Angebot freier Fettsäuren und Ketonkörper seinerseits erleichtert und verstärkt die Glukoseutilisation.

Die übermäßig angebotene Glukose regelt selbst ihre vermehrte Utilisation unter Einsparung von Fettsäuren und Ketonkörpern.

Der entgegengesetzte Fall tritt ein bei Glukosemangel. Verminderter Glukoseeinstrom bedeutet in der Fettzelle Mangel an alpha-Glycerinphosphat. Die Wiederveresterung freier Fettsäuren nimmt ab, ihr Spiegel in der Fettzelle und folglich im Blut steigt. ( HALES, RANDLE 1963(61), RANDLE u. M. 1963(116), ZIMMER u. M. 1964(160), ÖSTMAN 1965(108), HALES 1966(60), STOWERS, STEIN 1966(141)) Der erhöhte Spiegel freier Fettsäuren im Blut blockiert den Einstrom von Glukose in die Fett- und Muskelzelle und verhindert ein zu starkes absinken des Glukosespiegels. Erhöhter Einstrom von Fettsäuren in die Leber führt zu einer verstärkten Ketogenese und zur Ketonaemie. ( LYNEN u. M. 1958(93), DECKER 1962(30), GARLAND, NEWSHOLME, RANDLE 1964(48), BLACKARD, OMORI 1965(15), HANSON 1965(62), ONKO, ZILVERSMITH 1966(111))

Das Angebot der Ketonkörper und freien Fettsäuren führt im Muskel zu einer starken Einschränkung der Glukoseutilisation ( KREBS 1961(82), KREBS u. M. 1961(83), NEPTUNE 1961(103), FELTS u. M. 1964(44)) In der Niere konnte unter diesen Bedingungen eine verstärkte Glukoneogenese nachgewiesen werden ( KREBS u. M. 1965(84))

Zu 2.: In dieses grobbeschriebene substratgesteuerte System greifen Hormone ein: Adrenalin, Insulin, Glukagon, in zweiter Linie das Hypophysen-Nebennierenrinden-System.

Hier sollen nur die Wirkungen von Insulin und Glukagon kurz betrachtet werden, sofern sie sich direkt auf Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel beziehen.

Der wesentliche Effekt von Insulin aus den B-Zellen des Pankreas ist die Beschleunigung des Glukosetransports durch die Zellmembran. ( CROFFORD, RENOLD 1965 a(28), b(29), PARK u. M. 1961(112)) Außerdem beobachtet man eine gesteigerte Glykogensynthese, Glykolyse, Lipogenese, Wiederveresterung freier Fettsäuren. ( DITSCHUNEIT, PFEIFFER, ROSSENBECK 1961(32), KRAHL 1961(80), FLATT, BALL 1964(46), ADACHI, INOUE, TANIOKA, TAKEDA 1965(1))

Bei fehlender Glukose hemmt Insulin in vitro die Lipolyse. ( JUNGAS, BALL 1963(74), MAHLER, STAFFORD, TARRANT, ASHMORE 1964(96), FROESCH, BÜRGI, BALLY, LABHART 1965(47)) Die Effektivität anderer gefundener Insulinwirkungen scheint demgegenüber so gering zu sein, daß sie im Organismus von untergeordneter Bedeutung sein dürften. ( CROFFORD, RENOLD 1965(29))

Die Hauptwirkung von Glukagon aus den A-Zellen des Pankreas besteht in der Aktivierung der Leber-Phosphorylase in mehreren Schritten. ( SUTHERLAND, DEDUVE, 1948(142)) Der Glukoseausstoß der Leber wird dadurch stark erhöht. ( BUTTERFIELD, KELSKY, WHICHELOW 1960(20), LOHMANN, BOCK 1963(91), DOHRMANN, KÖHLER, UHLES 1964(34))

Im isolierten Fettgewebe wird durch Glukagon die Lipolyse verstärkt, Abgabe von Fettsäuren und Glycerin aus den Fettzellen sind erhöht. ( LYNN, MACLEOD, BROWN,1960(94), WEINGES 1961(154), BALL, JUNGAS 1964(9))

Im Gesamtorganismus kommt es im Gegensatz dazu zu einer verminderten Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe. ( BIERMAN, DOLE, ROBERTS 1957(14), LAURELL, CHRISTENSON 1958(87), LIPSETT u. M. 1960(89), AYDIN, SOKAL, 1963(7)) Dieser Effekt muß einer direkten Stimulierung der Insulinausschüttung durch Glukagon zugeschrieben werden. ( SAMOLS, MARKS 1963(126), MARKS 1960(97), SAMOLS, MARRI, MARKS 1965(127), SAMOLS, TYLER, MARRI, MARKS 1965(128), DE PLAEN, GALANSINO 1966(31)

Glukagon und Insulin regeln also gemeinsam die Versorgung der Peripherie mit Glukose, die Tendenzen ihrer Wirkung auf die Lipolyse heben sich dabei auf, bzw. werden vom erhöhten Glukoseangebot überspielt.

Zu 3.: Erhöhte Spiegel freier Fettsäuren und Ketonkörper hemmen die Insulinwirkung auf den Glukosetransport durch die Zellwand. Gleichzeitig kommt es zu einer Hemmung der Phosphofruktokinase. NEWSHOLME, RANDLE, MANCHESTER 1962(107), NEWSHOLME, RANDLE 1964(106), GARLAND, RANDLE, NEWSHOLME 1963(50), NESTEL, CARROL, SILVERSTEIN 1964(104), RANDLE, NEWSHOLME, GARLAND 1964(117)

II. 5. F r a g e s t e l l u n g .

In dieses Regelsystem wurde durch Verabreichen von Tolbutamid und Glukagon eingegriffen. Tolbutamid führt zu einer Abnahme der Glukosekonzentration im Blut. Dieser Effekt wird einer Ausschüttung von Insulin aus dem Pankreas zugeschrieben. Gleichzeitig kommt es zu einem verminderten Ausstoß von Glukose aus der Leber. Ob dieser Effekt auch als Insulinwirkung anzusehen ist, konnte nicht endgültig geklärt werden. ( LOUBATIÈRES 1957(92), RENOLD u. M. 1957(119), TARDING, SCHAMBYE 1958(144), BARROS-BARRETO, RECANT 1959(11), RECANT61959), COLWELL, COLWELL 1959(21), GOETZ, EGDAHL 1958 (52), PFEIFFER u. M. 1959(113), SCHAMBYE, TARDING 1959(129), SELTZER, SMITH 1960(132), CREUTZFELD 1961(23)) Eine weitere Wirkung von Tolbutamid bildet die Ablösung von an Serumprotein gebundenem Insulin. ( CREUTZFELD, DEUTICKE, SÖLING 1961(25), CREUTZFELD, SÖLING, ZARDAY 1963(26), HASSELBLATT, SCHMIETA 1961(66), HASSELBLATT 1963(65))

Die eigene Fragestellung gilt der Wirkung von

T O L B U T A M I D und

G L U K A G O N auf die Konzentrationen von

Glukose,

Lactat und Pyruvat, ferner von

Acetacetat und Hydroxybutyrat im Vollblut

und von

freien Fettsäuren, freiem Glycerin und

Triglyceriden im Serum.

# III. V E R S U C H S A N O R D N U N G U N D M E T H O D E N .

## III. 1. K r i t e r i e n d e r P r o b a n d e n w a h l .

Die Versuche wurden an ausgesuchten Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Voraussetzung für eine Verwendung der Ergebnisse war ein Tolbutamidtest im Normbereich - Blutzuckerabfall nach 20 min um mindestens 20 %, nach 30 min um wenigstens 25 % am Nüchternwert gemessen - ( FAJANS u. M. 1956(41), UNGER u. M. 1958(148, 149), 1957(147), MIRSKY u. M. 1959(102), CREUTZFELD u. M. 1962(27)) oder / und ein normaler intravenöser Glukosebelastungstest mit einem Assimilationskoeffizienten von $K_G$ = 1,2 bis 2,8. ( CONARD 1955(22))

Schließlich mußte der Anstieg des Blutzuckers nach Glukagon bei 30 min wenigstens 30 % betragen. ( HARO u. M. 1965(64))

III. 2. Liste der Probanden.

| Nr. | Name | Alter | Geschlecht |
|---|---|---|---|
| | TOLBUTAMID TESTREIHE | | |
| 1. | Vog. Th. | 26 | männl. |
| 2. | Pic. Fr. | 24 | männl. |
| 3. | Fis. | | männl. |
| 4. | Tra. Ja. | 54 | männl. |
| 5. | Wei. Er. | 38 | weibl. |
| 6. | Gra. Eu. | 19 | weibl. |
| 7. | Occ. Ma. | 32 | weibl. |
| 8. | Kah. Wa. | 30 | weibl. |
| 9. | Wel. Wa. | 29 | männl. |
| 10. | Jun. Fr. | 54 | männl. |
| 11. | Mil. Er. | 38 | männl. |
| | GLUKAGON TESTREIHE | | |
| 1. | Sch. Ka. | 59 | männl. |
| 2. | Mer. Jo. | 51 | männl. |
| 3. | Die. Jo. | 39 | männl. |
| 4. | Hei. Li. | 65 | weibl. |
| 5. | Sti. Wi. | 64 | weibl. |
| 6. | May. Em. | 64 | weibl. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 7. | Bun. Lu. | 55 | weibl. |
| 8. | Küm. Eu. | 63 | männl. |
| 9. | Brü. He. | 41 | männl. |
| 10. | All. An. | 57 | männl. |
| 11. | Kug. Ka. | 42 | männl. |
| 12. | Häu. He. | 52 | männl. |
| 13. | Str. Ja. | 55 | männl. |

---

III. 3. V e r s u c h s v o r b e r e i t u n g .

Bei allen Versuchen wurde eine möglichst große Übereinstimmung der Versuchsbedingungen angestrebt: Drei Tage lang vor Versuchsbeginn enthielt die Nahrung Kohlenhydrate in einer Menge von wenigstens 300 Cal pro Tag, eine mindestens 10-stündige Schlaf-Ruhezeit und 12-stündige Nahrungs- und Bewegungskarenz vor Versuchsbeginn, der immer in die Morgenstunden zwischen 7 und 8 Uhr gelegt wurde, strenge Bettruhe über die gesamte Versuchsdauer, weitgehende Ausschaltung emotioneller Störfaktoren, Warmhalten des Armes, aus dem die Blutproben entnommen wurden.

III. 4. Klinisch-Chemische M e t h o d e n .

Durch ausschließliche Verwendung von Mikroanalysenverfahren genügten pro Kontrollpunkt 15 ml Blut. Die Blutentnahme erfolgte ungestaut durch eine Plastik-Dauerkanüle ( Braunüle, Fa. Braun, Melsungen ), die 5 min vor Entnahme der ersten Blutprobe gelegt wurde.

Die zur Bestimmung von Pyruvat, Lactat, Acetacetat und Hydroxybutyrat entnommenen Blutproben wurden sofort mit eisgekühlter Perchlorsäure gefällt und bis zur Weiterbearbeitung im Eisbad gekühlt.

Zwei Nüchternblutproben wurden im Abstand von 5 min entnommen, dann über einen Zeitraum von 3 min eine Ampulle mit 1 g Tolbutamid ( Rastinon "Hoechst" 20 ml, 5 %-ig) bzw. 1 mg Glukagon ( Glukagon Novo, 108 mg Trokkensubstanz mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung ) appliziert. Die Zeitnahme erfolgte, wenn die Hälfte der Substanz injiziert war. Nach 10, 20, 30, 45 und 60 min wurden Kontrollblutproben entnommen.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte im Autoanalyzer über Kaliumferricyanydreduktion. Der Wiederholstreubereich unter identischen Bedingungen beträgt 5 % , der Vergleichsstreubereich 6,8 % . (EGGSTEIN, ALLNER, KUHLMANN, KNODEL 1966(161) Die mittlere Differenz zur wahren Glukose macht + 13,8 $\pm$ 8,7 mg/100 ml aus, bei sehr guter Korrelierbarkeit ( r = 0,986 $\pm$ 0,0024 )

Die Bestimmung von Pyruvat,und Lactat erfolgte in Anlehnung an BÜCHER, CZOCK, LAMPRECHT, LATZKO 1962(18), HOHORST 1962(71). und Biochemika "Boehringer" Testvorschrift. Die mit dem Photometer gemessenen Extinktionsänderungen wurden bei der Pyruvatbestimmung mit einem Schreiber kontinuierlich registriert, bei der Lactatbestimmung wurde nach einstündiger Vorinkubation gegen zwei Blindwerte gemessen.

Freies Glycerin und Triglyceride im Serum wurden nach EGGSTEIN und KREUTZ 1966(38) und EGGSTEIN 1966(37) bestimmt und errechnet.

Für die Bestimmung der freien Fettsäuren wurde das von DOLE 1956(35) angegebene Extraktionsverfahren mit dem von ALBRINK 1959(2) angegebenen Titrationsmodus kombiniert. Ausgehend von 0,5 ml Serum ist dieses Verfahren durch einen Wiederholstreubereich von weniger als 1 % gekennzeichnet. (KNODEL, EGGSTEIN 1966(162))

Acetacetat und Hydroxybutyrat wurden enzymatisch mit beta-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase in Anlehnung an WILLIAMSON, MELANBY und KREBS 1962(159), MELANBY, WILLIAMSON 1962(100) in etwa 0,5 bzw. 0,4 ml Blut entsprechenden Perchlorsäureextrakten durch fortlaufende registrierung der Extinktionsänderung bei 366 nm bestimmt. Um zuverlässige Hydroxybutyratwerte zu erreichen müssen durch LDH und MDH verunreinigte Enzympräparate unter Umständen über 2 Stunden mit LDH, MDH, NAD und Hydrazin vorinkubiert werden, damit störende Hydroxysäuren beseitigt werden. Der Wiederholstreubereich beträgt für Hydroxybutyrat 3,5 % und für Acetacetat 3,3 %.

## III. 5. Statistische- und Rechenmethoden.

Für die statistische Auswertung wurden folgende Formeln benutzt:

$$\bar{x} = \frac{S\,x}{N}$$

$x$ = Einzelwert
$S$ = Summenzeichen
$N$ = Anzahl der Einzelwerte
$\bar{x}$ = Mittelwert

$$s = \sqrt{\frac{S\,x^2 - \bar{x}\,S\,x}{N-1}}$$

$s$ = Standardabweichung

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{N}}$$

$s_{\bar{x}}$ = Standargabweichung des Mittelwertes

$$t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}$$

$t$ = Abweichung

$$n = N - 1$$

$n$ = Freiheitsgrade

$p$ = Wahrscheinlichkeit der Studentverteilung

Die Berechnung wurde an einem Computer IBM 1800 mit selbsterstellten FORTRAN-IV-Programmen durchgeführt.

## IV. E R G E B N I S S E .

Die Konzentrationsverschiebungen im Blut der Probanden nach Belastung mit Tolbutamid und Glukagon sind aus den folgenden Tabellen zu ersehen.

Der Nüchternmittelwert ist für jeden Versuch aus zwei Blutproben mit jeweiliger Doppelbestimmung berechnet. Dann wurden die Differenzen zu diesem Mittelwert zur Zeit 10, 20, 30 45 und 60 min bestimmt und in die Tabellen aufgenommen. Der Mittelwert ( $\bar{x}$ ), die Standardabweichung ( s ) und die Standardabweichung des Mittelwertes ( $s_{\bar{x}}$ ) wurden für jede Versuchsgruppe per Programm errechnet und für die Kontrollpunkte nach Belastung die Signifikanz der Abweichung vom Nüchternmittelwert überprüft. Dabei bedeuten die Werte in der Spalte " p " kleiner gleich. Nur wenn der Wert 0.2 auftritt, so ist " p " größer gleich 0.2.

In den Tabellen sind die Dimensionen für Blutzucker mg%, für freie Fettsäuren mikro Val/l und für alle übrigen Substrate mikro Mol/l. Die angegebenen Zahlen sind nur auf drei Stellen signifikant ausgenommen " p ".

Auf den Zeichnungen sind die Abweichungen vom Nüchternmittelwert für freie Fettsäuren in milli Val/l und für alle anderen Substrate in milli Mol/l angegeben.

## IV. 1. BELASTUNGSVERSUCHE MIT TOLBUTAMID.

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER BLUTZUCKER BELASTUNG MIT RASTINON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 80.00 | -16.00 | -28.00 | -30.00 | -20.00 | -6.00 |
| 2 | 84.00 | -6.00 | -20.00 | -32.00 | -22.00 | -12.00 |
| 3 | 72.00 | -2.00 | -12.00 | -20.00 | -22.00 | -12.00 |
| 4 | 84.00 | 0.00 | -12.00 | -22.00 | -28.00 | -18.00 |
| 5 | 81.00 | -14.00 | -26.00 | -36.00 | -46.00 | -44.00 |
| 6 | 69.00 | -9.00 | -23.00 | -29.00 | -17.00 | -9.00 |
| 7 | 85.00 | -5.00 | -31.00 | -17.00 | -37.00 | -35.00 |
| 8 | 73.00 | -11.00 | -27.00 | -31.00 | -23.00 | -19.00 |
| 9 | 85.00 | -9.00 | -17.00 | -25.00 | -33.00 | -27.00 |
| 10 | 83.00 | -5.00 | -17.00 | -23.00 | -29.00 | -23.00 |
| 11 | 79.00 | -7.00 | -19.00 | -29.00 | -31.00 | -31.00 |
| MITTELWERT | 79.54 | -7.63 | -21.09 | -26.72 | -28.00 | -21.45 |
| STANDARDABWEICHUNG | 5.69 | 4.82 | 6.42 | 5.76 | 8.49 | 11.86 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 1.71 | 1.45 | 1.93 | 1.73 | 2.56 | 3.57 |
| T | 46.29 | -5.25 | -10.88 | -15.38 | -10.92 | -5.99 |
| P | | 0.0005 | 0.0005 | 0.0005 | 0.0005 | 0.0005 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | -9.60 | -26.51 | -33.60 | -35.20 | -26.97 |

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER LACTAT BELASTUNG MIT RASTINON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 984.00 | 88.00 | 75.00 | 170.00 | 307.00 | 355.00 |
| 2 | 922.00 | -177.00 | -136.00 | -150.00 | 48.00 | 130.00 |
| 3 | 858.00 | -59.00 | -38.00 | 105.00 | 105.00 | 324.00 |
| 4 | 891.00 | -6.00 | 7.00 | 21.00 | 0.00 | 48.00 |
| 5 | 528.00 | -50.00 | 162.00 | 176.00 | 264.00 | 271.00 |
| 6 | 883.00 | -63.00 | 90.00 | 248.00 | 463.00 | 220.00 |
| 7 | 1210.00 | -109.00 | -105.00 | -47.00 | -119.00 | -116.00 |
| 8 | 657.00 | -20.00 | 168.00 | 168.00 | 427.00 | 236.00 |
| 9 | 1204.00 | -121.00 | -121.00 | -138.00 | -196.00 | -149.00 |
| 10 | 1106.00 | -134.00 | -127.00 | -144.00 | -134.00 | 30.00 |
| 11 | 715.00 | -16.00 | -47.00 | -40.00 | -91.00 | 86.00 |
| MITTELWERT | 905.27 | -60.63 | -6.54 | 33.54 | 97.63 | 130.45 |
| STANDARDABWEICHUNG | 217.25 | 73.31 | 114.76 | 146.55 | 234.07 | 168.66 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 65.50 | 22.10 | 34.60 | 44.18 | 70.57 | 50.85 |
| T | 13.82 | -2.74 | -0.18 | 0.75 | 1.38 | 2.56 |
| P | | 0.0125 | 0.2000 | 0.2000 | 0.1000 | 0.0250 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | -6.69 | -0.72 | 3.70 | 10.78 | 14.41 |

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER

PYRUVAT BELASTUNG MIT RASTINON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 76.00 | -4.00 | -11.00 | -18.00 | -27.00 | -34.00 |
| 2 | 80.00 | -24.00 | -28.00 | -36.00 | -42.00 | -49.00 |
| 3 | 78.00 | -14.00 | -6.00 | -2.00 | -10.00 | -19.00 |
| 4 | 77.00 | -13.00 | -3.00 | -3.00 | -10.00 | -22.00 |
| 5 | 104.00 | -6.00 | 7.00 | 10.00 | 20.00 | -1.00 |
| 6 | 89.00 | -7.00 | -3.00 | -2.00 | 8.00 | -13.00 |
| 7 | 114.00 | -11.00 | -2.00 | 1.00 | -32.00 | -22.00 |
| 8 | 77.00 | -7.00 | 10.00 | -2.00 | 12.00 | -11.00 |
| 9 | 111.00 | -13.00 | -8.00 | -18.00 | -31.00 | -37.00 |
| 10 | 56.00 | -7.00 | -5.00 | -7.00 | -18.00 | -19.00 |
| 11 | 67.00 | -8.00 | -11.00 | -7.00 | -11.00 | -22.00 |
| MITTELWERT | 84.45 | -10.36 | -5.45 | -7.63 | -12.81 | -22.63 |
| STANDARDABWEICHUNG | 18.27 | 5.59 | 9.97 | 12.33 | 19.80 | 13.24 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 5.50 | 1.68 | 3.00 | 3.72 | 5.97 | 3.99 |
| T | 15.32 | -6.14 | -1.81 | -2.05 | -2.14 | -5.66 |
| P | | 0.0005 | 0.0500 | 0.0500 | 0.0500 | 0.0005 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | -12.27 | -6.45 | -9.04 | -15.17 | -26.80 |

Blutzucker, Lactat, Pyruvat nach Rastinon - 20 ml 5%-ige Rastinonlsg. - ( mMol/l ).

N = 11

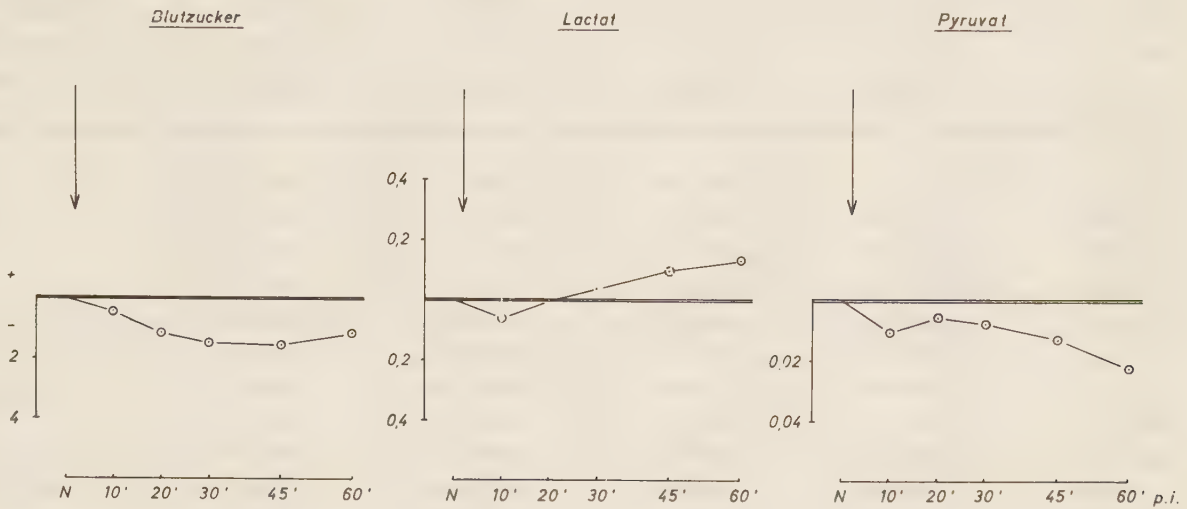


Abb.: 1. Abweichung vom Nüchternmittelwert. Der Pfeil bedeutet den Zeitpunkt der Applikation von T O L B U T A M I D . Umringte Punkte haben ein p kleiner gleich 0.05, umstrichelte ein p kleiner gleich 0.1. Einfache Punkte haben ein p größer 0.1.

REDOXPOTENTIALDIFFERENZEN LACTAT
PYRUVÄT

BELASTUNG MIT RASTINON

| VERS. | 10 MIN P.I. | 20 MIN P.I. | 30 MIN P.I. | 45 MIN P.I. | 60 MIN P.I. |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | -1.8629 | -3.0638 | -5.7285 | -9.4724 | -12.0144 |
| 2 | -1.9134 | -3.6157 | -5.6034 | -10.6021 | -14.3987 |
| 3 | -1.6877 | -0.4632 | -1.8855 | -3.3685 | -7.9934 |
| 4 | -2.3754 | -0.6341 | -0.8404 | -1.8547 | -5.1857 |
| 5 | 0.5341 | -2.6993 | -2.6115 | -3.0608 | -5.6521 |
| 6 | -0.1052 | -1.7512 | -3.6033 | -4.4730 | -5.0713 |
| 7 | -0.0942 | 0.9743 | 0.6446 | -3.0126 | -1.5150 |
| 8 | -0.8585 | -1.4079 | -3.3867 | -4.7451 | -6.1471 |
| 9 | -0.2486 | 0.4148 | -0.7359 | -1.9975 | -3.6446 |
| 10 | -0.0584 | 0.3792 | 0.0794 | -3.4480 | -5.8824 |
| 11 | -1.3935 | -1.4845 | -0.7036 | -0.5760 | -6.8211 |
| MITTELWERT | -0.9149 | -1.2137 | -2.2159 | -4.2373 | -6.7569 |
| STANDARDABWEICHUNG | 0.9728 | 1.5058 | 2.1724 | 3.1078 | 3.6387 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 0.2933 | 0.4540 | 0.6550 | 0.9370 | 1.0971 |
| T | -3.1190 | -2.6733 | -3.3829 | -4.5219 | -6.1588 |
| P | 0.0100 | 0.0125 | 0.0050 | 0.0025 | 0.0005 |

// END OF ALL JOBS

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER

FREIE FETTSAEUREN BELASTUNG MIT RASTINON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 430.00 | 21.00 | -40.00 | -21.00 | -2.00 | -2.00 |
| 2 | 1205.00 | -43.00 | -171.00 | -315.00 | -277.00 | -189.00 |
| 3 | 1643.00 | -19.00 | -103.00 | -87.00 | -23.00 | -1643.00 |
| 4 | 627.00 | 57.00 | 15.00 | 27.00 | 15.00 | 33.00 |
| 5 | 1185.00 | -118.00 | -309.00 | -308.00 | -409.00 | -312.00 |
| 6 | 594.00 | -39.00 | -174.00 | -210.00 | 222.00 | 199.00 |
| 7 | 544.00 | 37.00 | -30.00 | -109.00 | -159.00 | -195.00 |
| 8 | 593.00 | -40.00 | -128.00 | -205.00 | 57.00 | 142.00 |
| 9 | 788.00 | -115.00 | -312.00 | -302.00 | -183.00 | 12.00 |
| 10 | 515.00 | -31.00 | -15.00 | -86.00 | -48.00 | -15.00 |
| 11 | 819.00 | -35.00 | -112.00 | -178.00 | -63.00 | -126.00 |
| MITTELWERT | 813.00 | -29.54 | -125.36 | -163.09 | -79.09 | -190.54 |
| STANDARDABWEICHUNG | 376.88 | 54.88 | 110.43 | 117.70 | 171.32 | 504.80 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 113.63 | 16.54 | 33.29 | 35.48 | 51.65 | 152.20 |
| T | 7.15 | -1.78 | -3.76 | -4.59 | -1.53 | -1.25 |
| P | | 0.1000 | 0.0025 | 0.0005 | 0.1000 | 0.2000 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | -3.63 | -15.41 | -20.06 | -9.72 | -23.43 |

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER FREIES GLYCERIN BELASTUNG MIT RASTINON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 71.00 | -2.00 | 12.00 | 5.00 | 6.00 | 11.00 |
| 2 | 96.00 | -22.00 | -37.00 | -43.00 | -23.00 | -18.00 |
| 3 | 110.00 | -17.00 | -41.00 | -49.00 | -45.00 | -32.00 |
| 4 | 65.00 | -7.00 | -12.00 | -14.00 | -20.00 | -2.00 |
| 5 | 131.00 | -39.00 | -59.00 | -79.00 | -77.00 | -26.00 |
| 6 | 70.00 | -22.00 | -28.00 | -20.00 | 8.00 | 31.00 |
| 7 | 81.00 | 5.00 | -15.00 | -21.00 | -19.00 | -8.00 |
| 8 | 68.00 | -34.00 | -40.00 | -32.00 | -14.00 | -5.00 |
| 9 | 58.00 | 1.00 | -19.00 | -19.00 | -8.00 | 20.00 |
| 10 | 38.00 | -3.00 | -4.00 | -5.00 | 4.00 | 31.00 |
| 11 | 75.00 | -27.00 | -35.00 | -37.00 | -18.00 | -44.00 |
| MITTELWERT | 78.45 | -15.18 | -25.27 | -28.54 | -18.72 | -3.81 |
| STANDARDABWEICHUNG | 25.60 | 14.88 | 20.01 | 23.17 | 24.67 | 25.17 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 7.71 | 4.48 | 6.03 | 6.98 | 7.43 | 7.58 |
| T | 10.16 | -3.38 | -4.18 | -4.08 | -2.51 | -0.50 |
| P | | 0.0050 | 0.0025 | 0.0025 | 0.0250 | 0.2000 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | -19.35 | -32.21 | -36.38 | -23.87 | -4.86 |

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER

TRIGLYCERIDE BELASTUNG MIT RASTINON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1617.00 | -632.00 | -708.00 | -152.00 | 15.00 | 158.00 |
| 2 | 2038.00 | -94.00 | 2.00 | -39.00 | 58.00 | 228.00 |
| 3 | 2631.00 | 41.00 | 121.00 | 101.00 | -2.00 | -27.00 |
| 4 | 3180.00 | -202.00 | -127.00 | -231.00 | -345.00 | -67.00 |
| 5 | 2235.00 | -366.00 | -276.00 | -326.00 | -211.00 | -309.00 |
| 6 | 1129.00 | 37.00 | -132.00 | -128.00 | -98.00 | -168.00 |
| 7 | 2402.00 | -60.00 | -133.00 | -115.00 | 23.00 | -47.00 |
| 8 | 1325.00 | -133.00 | -45.00 | -88.00 | -71.00 | -185.00 |
| 9 | 1035.00 | 144.00 | 94.00 | 24.00 | -81.00 | -106.00 |
| 10 | 2164.00 | -109.00 | -260.00 | -165.00 | -104.00 | -201.00 |
| 11 | 1513.00 | 62.00 | -94.00 | -173.00 | 111.00 | -96.00 |
| MITTELWERT | 1933.54 | -119.27 | -141.63 | -117.45 | -64.09 | -74.54 |
| STANDARDABWEICHUNG | 672.04 | 220.75 | 225.82 | 117.38 | 129.16 | 155.57 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 202.63 | 66.56 | 68.08 | 35.39 | 38.94 | 46.90 |
| T | 9.54 | -1.79 | -2.08 | -3.31 | -1.64 | -1.58 |
| P | | 0.1000 | 0.0500 | 0.0050 | 0.1000 | 0.1000 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | -6.16 | -7.32 | -6.07 | -3.31 | -3.85 |

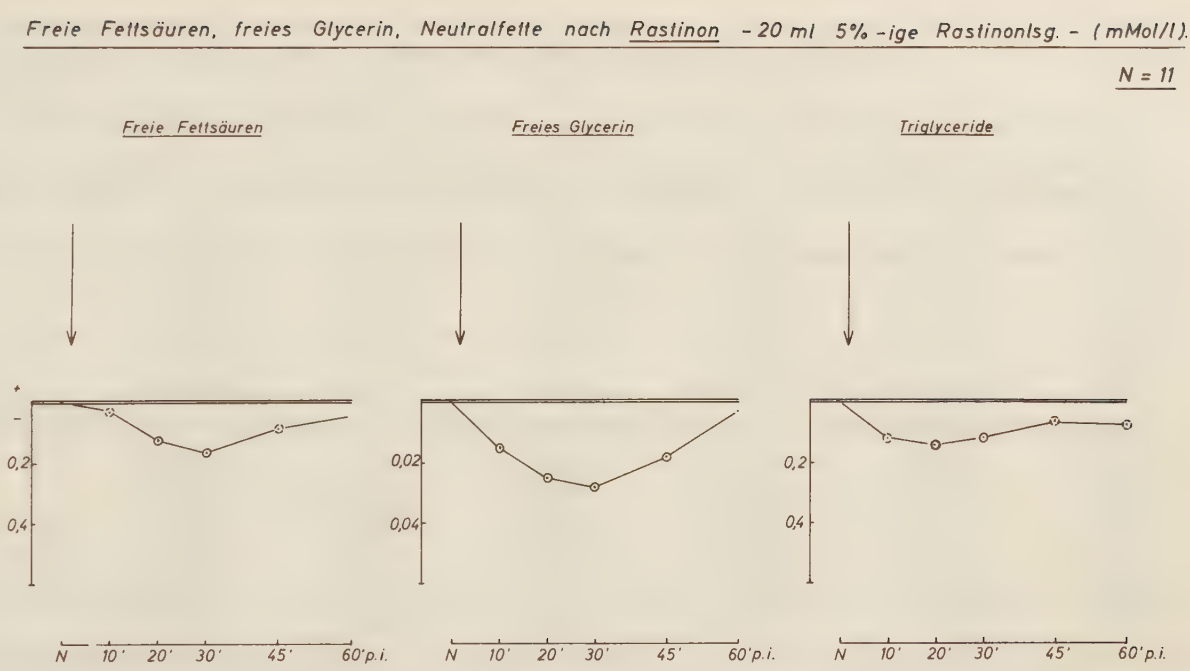


Abb.: 2. Abweichung vom Nüchternmittelwert. Der Pfeil bedeutet den Zeitpunkt der Applikation von T O L B U T A M I D . Umringte Punkte haben ein p kleiner gleich 0.05, umstrichelte ein p kleiner gleich 0.1. Einfache Punkte haben ein p größer 0.1.

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER

HYDROXYBUTYRAT BELASTUNG MIT RASTINON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 69.00 | -21.00 | -42.00 | -21.00 | -41.00 | -52.00 |
| 2 | 88.00 | -3.00 | -20.00 | -26.00 | -41.00 | -21.00 |
| 3 | 132.00 | 16.00 | -4.00 | -16.00 | -35.00 | -37.00 |
| 4 | 72.00 | 64.00 | -19.00 | -21.00 | -23.00 | -16.00 |
| 5 | 116.00 | 7.00 | -7.00 | -42.00 | -65.00 | -66.00 |
| 6 | 97.00 | -10.00 | -29.00 | -36.00 | 25.00 | 46.00 |
| 7 | 60.00 | -10.00 | -2.00 | -10.00 | -14.00 | -18.00 |
| 8 | 91.00 | -29.00 | -2.00 | -6.00 | -23.00 | -3.00 |
| 9 | 77.00 | -12.00 | -13.00 | -19.00 | -36.00 | 11.00 |
| 10 | 45.00 | -7.00 | 3.00 | 14.00 | 20.00 | 26.00 |
| 11 | 133.00 | -3.00 | -41.00 | -45.00 | -74.00 | -72.00 |
| MITTELWERT | 89.09 | -0.72 | -16.00 | -20.72 | -27.90 | -18.36 |
| STANDARDABWEICHUNG | 28.62 | 24.67 | 15.75 | 16.92 | 30.48 | 37.21 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 8.63 | 7.43 | 4.75 | 5.10 | 9.19 | 11.21 |
| T | 10.32 | -0.09 | -3.36 | -4.06 | -3.03 | -1.63 |
| P | | 0.2000 | 0.0050 | 0.0025 | 0.0100 | 0.1000 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | -0.81 | -17.95 | -23.26 | -31.32 | -20.61 |

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER

ACETACETAT BELASTUNG MIT RASTINON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 22.00 | 1.00 | -3.00 | 2.00 | 0.00 | 0.00 |
| 2 | 26.00 | 6.00 | 5.00 | 1.00 | -3.00 | 17.00 |
| 3 | 39.00 | 13.00 | 1.00 | -2.00 | -12.00 | -11.00 |
| 4 | 25.00 | 2.00 | 6.00 | 5.00 | 0.00 | 0.00 |
| 5 | 52.00 | 5.00 | -2.00 | -16.00 | -22.00 | -29.00 |
| 6 | 32.00 | -3.00 | -6.00 | -16.00 | -8.00 | 4.00 |
| 7 | 28.00 | -3.00 | -4.00 | -5.00 | -3.00 | -1.00 |
| 8 | 26.00 | 0.00 | -3.00 | -4.00 | -3.00 | 4.00 |
| 9 | 30.00 | 4.00 | 3.00 | -2.00 | -1.00 | 6.00 |
| 10 | 28.00 | 8.00 | 7.00 | 10.00 | 10.00 | 4.00 |
| 11 | 55.00 | 2.00 | -1.00 | -13.00 | -19.00 | -25.00 |
| MITTELWERT | 33.00 | 3.18 | 0.27 | -3.63 | -5.54 | -2.81 |
| STANDARDABWEICHUNG | 11.06 | 4.75 | 4.40 | 8.45 | 9.18 | 13.68 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 3.33 | 1.43 | 1.32 | 2.54 | 2.76 | 4.12 |
| T | 9.89 | 2.22 | 0.20 | -1.42 | -2.00 | -0.68 |
| P | | 0.0500 | 0.2000 | 0.1000 | 0.0500 | 0.2000 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | 9.64 | 0.82 | -11.01 | -16.80 | -8.53 |

ß-Hydroxybutyrat und Acetacetat nach Rastinon - 20 ml 5% -ige Rastinonlsg.- (mMol/l).

N = 11

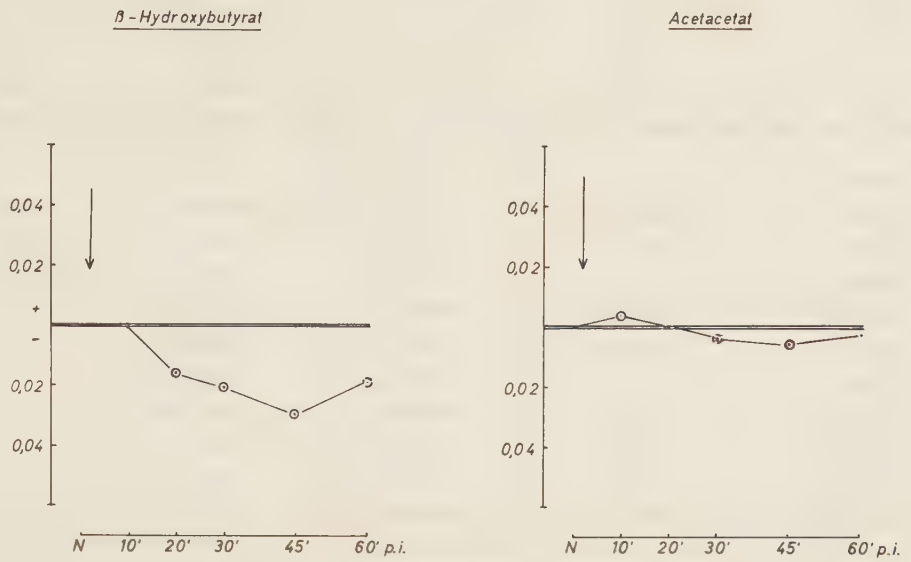


Abb.: 3. Abweichung vom Nüchternmittelwert. Der Pfeil bedeutet den Zeitpunkt der Applikation von T O L B U T A M I D . Umringte Punkte haben ein p kleiner gleich 0.05, umstrichelte ein p kleiner gleich 0.1. Einfache Punkte haben ein p größer 0.1.

REDOXPOTENTIALDIFFERENZEN HYDROXYBUTYRAT
ACETACETAT BELASTUNG MIT RASTINON

| VERS. | 10 MIN P.I. | 20 MIN P.I. | 30 MIN P.I. | 45 MIN P.I. | 60 MIN P.I. |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5.4312 | 10.5551 | 5.9986 | 12.0249 | 18.6778 |
| 2 | 3.2308 | 5.7827 | 5.1723 | 6.7275 | 10.3429 |
| 3 | 2.3102 | 0.7478 | 1.0208 | -0.7950 | -0.0324 |
| 4 | -7.4534 | 6.9528 | 7.0285 | 5.1310 | 3.3507 |
| 5 | 0.4428 | 0.3069 | 1.0906 | 3.6227 | 0.3442 |
| 6 | 0.1381 | 1.9674 | -3.0573 | -6.8929 | -3.6045 |
| 7 | 0.9198 | -1.6032 | -0.1918 | 2.0315 | 4.2706 |
| 8 | 5.1161 | -1.3383 | -1.3178 | 2.2499 | 2.3548 |
| 9 | 3.9276 | 3.7362 | 2.8581 | 7.9507 | 0.6505 |
| 10 | 5.6050 | 2.1146 | 0.4600 | -0.8312 | -4.2996 |
| 11 | 0.7804 | 4.6693 | 1.9112 | 5.1864 | 2.3111 |
| MITTELWERT | 1.8589 | 3.0810 | 1.9066 | 3.3096 | 3.1242 |
| STANDARDABWEICHUNG | 3.7081 | 3.7133 | 3.1230 | 5.0691 | 6.4872 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 1.1180 | 1.1196 | 0.9416 | 1.5284 | 1.9559 |
| T | 1.6627 | 2.7518 | 2.0248 | 2.1654 | 1.5972 |
| P | 0.1000 | 0.0125 | 0.0500 | 0.0500 | 0.1000 |

// END OF ALL JOBS

## IV. 2. BELASTUNGSVERSUCHE MIT GLUKAGON.

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER BLUTZUCKER BELASTUNG MIT GLUKAGON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 73.00 | 35.00 | 47.00 | 49.00 | 43.00 | 31.00 |
| 2 | 69.00 | 25.00 | 37.00 | 17.00 | -1.00 | -9.00 |
| 3 | 79.00 | 15.00 | 31.00 | 29.00 | 7.00 | -7.00 |
| 4 | 79.00 | 33.00 | 59.00 | 69.00 | 37.00 | 31.00 |
| 5 | 83.00 | 25.00 | 41.00 | 43.00 | 27.00 | 15.00 |
| 6 | 84.00 | 24.00 | 38.00 | 34.00 | 28.00 | 18.00 |
| 7 | 71.00 | 37.00 | 49.00 | 61.00 | 45.00 | 25.00 |
| 8 | 86.00 | 24.00 | 44.00 | 30.00 | 16.00 | 0.00 |
| 9 | 71.00 | 15.00 | 27.00 | 23.00 | 7.00 | -7.00 |
| 10 | 74.00 | 26.00 | 34.00 | 34.00 | 18.00 | 6.00 |
| 12 | 71.00 | 13.00 | 27.00 | 27.00 | 49.00 | 47.00 |
| 13 | 75.00 | 19.00 | 17.00 | 13.00 | -11.00 | -23.00 |
| MITTELWERT | 76.25 | 24.25 | 37.58 | 35.75 | 22.08 | 10.58 |
| STANDARDABWEICHUNG | 5.78 | 7.88 | 11.42 | 16.96 | 19.31 | 20.68 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 1.67 | 2.27 | 3.29 | 4.89 | 5.57 | 5.97 |
| T | 45.65 | 10.65 | 11.39 | 7.30 | 3.96 | 1.77 |
| P | | 0.0005 | 0.0005 | 0.0005 | 0.0025 | 0.1000 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | 31.80 | 49.28 | 46.88 | 28.96 | 13.87 |

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER

LACTAT BELASTUNG MIT GLUKAGON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 982.00 | -43.00 | -63.00 | -94.00 | -261.00 | -22.00 |
| 4 | 694.00 | 3.00 | 64.00 | 85.00 | 30.00 | -18.00 |
| 5 | 656.00 | 13.00 | 95.00 | 143.00 | -82.00 | -116.00 |
| 6 | 974.00 | 30.00 | 78.00 | 92.00 | 37.00 | 133.00 |
| 7 | 639.00 | 71.00 | 24.00 | 44.00 | 106.00 | 133.00 |
| 8 | 847.00 | -34.00 | 0.00 | -20.00 | 0.00 | -82.00 |
| 9 | 998.00 | 75.00 | -137.00 | -212.00 | -144.00 | -137.00 |
| 10 | 1011.00 | 0.00 | 0.00 | -20.00 | -68.00 | -41.00 |
| 13 | 581.00 | 20.00 | 273.00 | 321.00 | 102.00 | -21.00 |
| MITTELWERT | 820.22 | 15.00 | 37.11 | 37.66 | -31.11 | -19.00 |
| STANDARDABWEICHUNG | 177.30 | 40.50 | 114.37 | 151.21 | 120.10 | 96.18 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 59.10 | 13.50 | 38.12 | 50.40 | 40.03 | 32.06 |
| T | 13.87 | 1.11 | 0.97 | 0.74 | -0.77 | -0.59 |
| P | | 0.2000 | 0.2000 | 0.2000 | 0.2000 | 0.2000 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | 1.82 | 4.52 | 4.59 | -3.79 | -2.31 |

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER

PYRUVAT BELASTUNG MIT GLUKAGON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 96.00 | 4.00 | -5.00 | -9.00 | -28.00 | -31.00 |
| 2 | 91.00 | 16.00 | 0.00 | -4.00 | -12.00 | -35.00 |
| 3 | 131.00 | 12.00 | -52.00 | -50.00 | -53.00 | -65.00 |
| 4 | 65.00 | -2.00 | -11.00 | -7.00 | -10.00 | -15.00 |
| 5 | 69.00 | 4.00 | 7.00 | 9.00 | 3.00 | -3.00 |
| 6 | 92.00 | 4.00 | -13.00 | -19.00 | -15.00 | 0.00 |
| 7 | 74.00 | -3.00 | -14.00 | -12.00 | -11.00 | -6.00 |
| 8 | 80.00 | 12.00 | -23.00 | -41.00 | -27.00 | -24.00 |
| 9 | 128.00 | -19.00 | -44.00 | -36.00 | -47.00 | -63.00 |
| 10 | 92.00 | 16.00 | -11.00 | -13.00 | -8.00 | -23.00 |
| 11 | 58.00 | 26.00 | 32.00 | 20.00 | 5.00 | 5.00 |
| 12 | 79.00 | -14.00 | -18.00 | -14.00 | -17.00 | -17.00 |
| 13 | 90.00 | 3.00 | 13.00 | 0.00 | -13.00 | -20.00 |
| MITTELWERT | 88.07 | 4.53 | -10.69 | -13.53 | -17.92 | -22.84 |
| STANDARDABWEICHUNG | 21.77 | 12.36 | 22.13 | 19.56 | 17.08 | 21.76 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 6.03 | 3.42 | 6.13 | 5.42 | 4.73 | 6.03 |
| T | 14.58 | 1.32 | -1.74 | -2.49 | -3.78 | -3.78 |
| P | | 0.2000 | 0.1000 | 0.0250 | 0.0025 | 0.0025 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | 5.15 | -12.13 | -15.37 | -20.34 | -25.93 |

Blutzucker, Lactat, Pyruvat nach Glukagon - 0,01 mg/kg Körpergewicht - (mMol/l).

N = 13

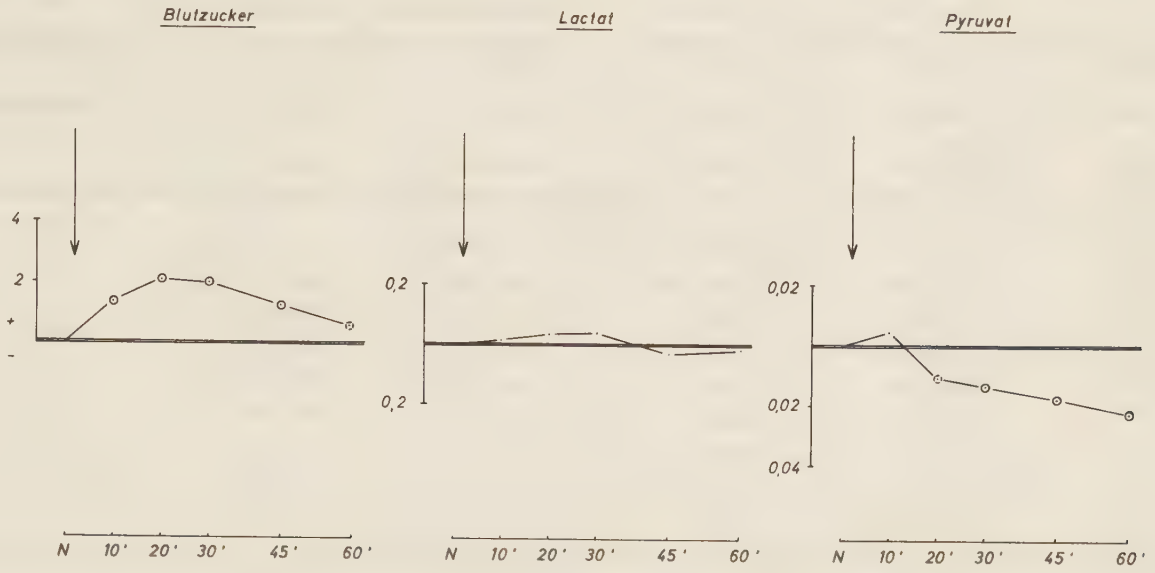


Abb.: 4. Abweichung vom Nüchternmittelwert. Der Pfeil bedeutet den Zeitpunkt der Applikation von G L U K A G O N . Umringte Punkte haben ein p kleiner gleich 0.05, umstrichelte ein p kleiner gleich 0.1. Einfache Punkte haben ein p größer 0.1.

REDOXPOTENTIALDIFFERENZEN LACTAT / PYRUVAT — BELASTUNG MIT GLUKAGON

| VERS. | 10 MIN P.I. | 20 MIN P.I. | 30 MIN P.I. | 45 MIN P.I. | 60 MIN P.I. |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1.1412 | 0.1708 | 0.0290 | -0.4784 | -4.8971 |
| 4 | -0.4741 | -3.6480 | -3.0596 | -2.7915 | -3.1476 |
| 5 | 0.4897 | -0.5148 | -0.9946 | 2.3477 | 2.0017 |
| 6 | 0.1629 | -3.0582 | -4.2876 | -2.8701 | -1.7065 |
| 7 | -1.9565 | -3.2877 | -3.2468 | -4.1919 | -3.6483 |
| 8 | 2.4096 | -4.5195 | -9.2605 | -5.4895 | -3.3978 |
| 9 | -3.1084 | -3.6472 | -1.2192 | -4.0233 | -7.0661 |
| 10 | 2.1378 | -1.6977 | -1.7647 | -0.2845 | -3.2836 |
| 13 | -0.0140 | -3.3366 | -5.8646 | -4.2364 | -2.8599 |
| MITTELWERT | 0.0875 | -2.6154 | -3.2965 | -2.4464 | -3.1117 |
| STANDARDABWEICHUNG | 1.7885 | 1.5788 | 2.8771 | 2.4957 | 2.4344 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 0.5961 | 0.5262 | 0.9590 | 0.8319 | 0.8114 |
| T | 0.1468 | -4.9696 | -3.4372 | -2.9408 | -3.8346 |
| P | 0.2000 | 0.0025 | 0.0050 | 0.0100 | 0.0025 |

// END OF ALL JOBS

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER

FREIE FETTSAEUREN BELASTUNG MIT GLUKAGON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 437.00 | -21.00 | -105.00 | -167.00 | -187.00 | -239.00 |
| 3 | 293.00 | -53.00 | -149.00 | -120.00 | -168.00 | -130.00 |
| 4 | 1046.00 | -1.00 | -49.00 | -397.00 | -503.00 | -488.00 |
| 5 | 343.00 | 49.00 | -225.00 | -147.00 | -255.00 | -255.00 |
| 7 | 743.00 | -100.00 | -169.00 | -311.00 | -362.00 | -414.00 |
| 8 | 690.00 | -34.00 | -178.00 | -351.00 | -348.00 | -438.00 |
| 9 | 605.00 | -86.00 | -119.00 | -171.00 | -132.00 | -236.00 |
| 10 | 930.00 | 45.00 | -6.00 | -252.00 | -394.00 | -433.00 |
| 11 | 870.00 | 49.00 | -31.00 | -124.00 | -335.00 | -362.00 |
| 12 | 1221.00 | -71.00 | -206.00 | -374.00 | -519.00 | -609.00 |
| MITTELWERT | 717.80 | -22.30 | -123.70 | -241.40 | -320.30 | -360.40 |
| STANDARDABWEICHUNG | 306.05 | 56.46 | 75.33 | 108.87 | 134.03 | 144.01 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 96.78 | 17.85 | 23.82 | 34.42 | 42.38 | 45.54 |
| T | 7.41 | -1.24 | -5.19 | -7.01 | -7.55 | -7.91 |
| P | | 0.2000 | 0.0005 | 0.0005 | 0.0005 | 0.0005 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | -3.10 | -17.23 | -33.63 | -44.62 | -50.20 |

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER

FREIES GLYCERIN BELASTUNG MIT GLUKAGON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 119.00 | -45.00 | -71.00 | -77.00 | -80.00 | -80.00 |
| 2 | 32.00 | 6.00 | -4.00 | -5.00 | -4.00 | -4.00 |
| 3 | 49.00 | 6.00 | -12.00 | -19.00 | -4.00 | -14.00 |
| 4 | 130.00 | -35.00 | -56.00 | -61.00 | -62.00 | -54.00 |
| 5 | 67.00 | -7.00 | -21.00 | -19.00 | -15.00 | -16.00 |
| 6 | 81.00 | 2.00 | -29.00 | -35.00 | -38.00 | -39.00 |
| 7 | 121.00 | -39.00 | -68.00 | -75.00 | -84.00 | -83.00 |
| 8 | 53.00 | -5.00 | -16.00 | -20.00 | -15.00 | -15.00 |
| 9 | 46.00 | 6.00 | -3.00 | -9.00 | -8.00 | -8.00 |
| 10 | 76.00 | -7.00 | -22.00 | -34.00 | -37.00 | -41.00 |
| 11 | 64.00 | 5.00 | -7.00 | -18.00 | -29.00 | -34.00 |
| 12 | 73.00 | -13.00 | -29.00 | -31.00 | -36.00 | -45.00 |
| 13 | 76.00 | -35.00 | -46.00 | -49.00 | -46.00 | -48.00 |
| MITTELWERT | 75.92 | -12.38 | -29.53 | -34.76 | -35.23 | -37.00 |
| STANDARDABWEICHUNG | 30.47 | 19.21 | 23.55 | 23.89 | 27.04 | 25.57 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 8.45 | 5.32 | 6.53 | 6.62 | 7.50 | 7.09 |
| T | 8.98 | -2.32 | -4.52 | -5.24 | -4.69 | -5.21 |
| P | | 0.0250 | 0.0005 | 0.0005 | 0.0005 | 0.0005 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | -16.31 | -38.90 | -45.79 | -46.40 | -48.73 |

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER

TRIGLYCERIDE BELASTUNG MIT GLUKAGON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1551.00 | -107.00 | -105.00 | -192.00 | 21.00 | -25.00 |
| 2 | 2233.00 | 41.00 | -66.00 | -65.00 | -19.00 | 4.00 |
| 3 | 2019.00 | -89.00 | 209.00 | 99.00 | 38.00 | 234.00 |
| 4 | 2720.00 | -200.00 | -389.00 | -454.00 | -453.00 | -391.00 |
| 5 | 2304.00 | -332.00 | -108.00 | -320.00 | -418.00 | -230.00 |
| 6 | 2255.00 | -166.00 | -112.00 | -269.00 | -430.00 | -289.00 |
| 7 | 1795.00 | -242.00 | -213.00 | -276.00 | -267.00 | -175.00 |
| 8 | 1583.00 | 50.00 | 15.00 | -75.00 | 60.00 | -56.00 |
| 9 | 1566.00 | -53.00 | -91.00 | 32.00 | 7.00 | -16.00 |
| 10 | 1816.00 | -87.00 | -142.00 | -200.00 | -290.00 | -170.00 |
| 11 | 2119.00 | -86.00 | -191.00 | -180.00 | -263.00 | -211.00 |
| 12 | 1912.00 | 13.00 | 216.00 | 148.00 | 83.00 | 92.00 |
| 13 | 2250.00 | -3.00 | 55.00 | -35.00 | -155.00 | 10.00 |
| MITTELWERT | 2009.46 | -97.00 | -70.92 | -137.46 | -160.46 | -94.07 |
| STANDARDABWEICHUNG | 348.02 | 113.84 | 165.68 | 174.27 | 202.37 | 169.71 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 96.52 | 31.57 | 45.95 | 48.33 | 56.12 | 47.07 |
| T | 20.81 | -3.07 | -1.54 | -2.84 | -2.85 | -1.99 |
| P | | 0.0050 | 0.1000 | 0.0100 | 0.0100 | 0.0500 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | -4.82 | -3.52 | -6.84 | -7.98 | -4.68 |

Freie Fettsäuren, freies Glycerin, Neutralfette nach Glukagon - 0,01 mg/kg Körpergewicht - (mMol/l).

N = 13

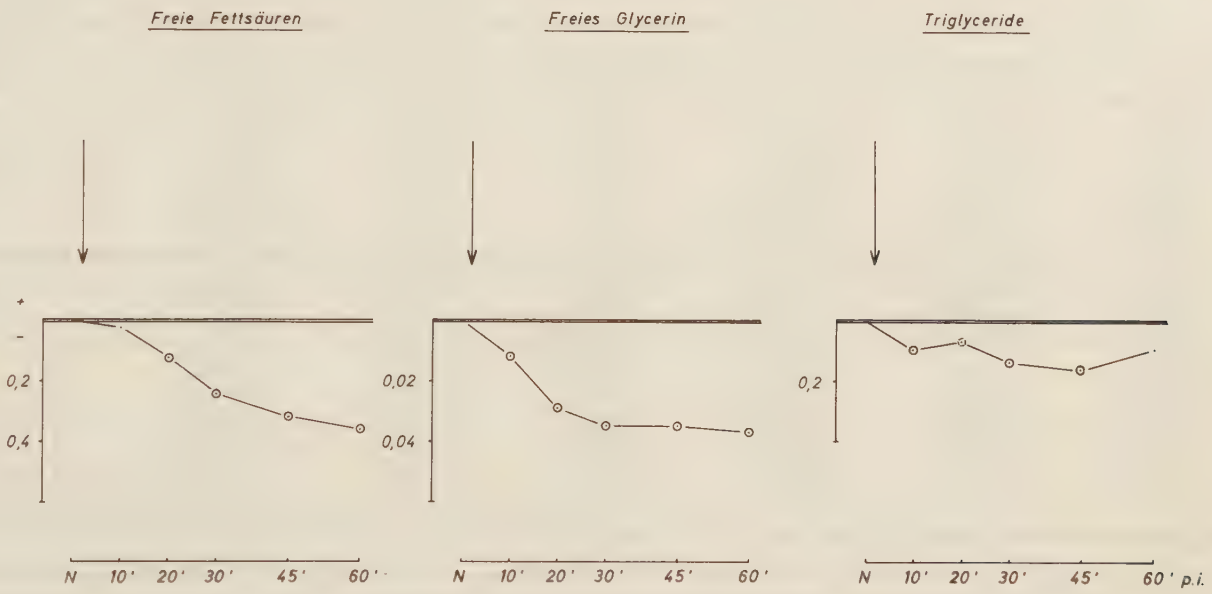


Abb.: 5. Abweichung vom Nüchternmittelwert. Der Pfeil bedeutet den Zeitpunkt der Applikation von G L U K A G O N . Umringte Punkte haben ein p kleiner gleich 0.05, umstrichelte ein p kleiner gleich 0.1. Einfache Punkte haben ein p größer 0.1.

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER HYDROXYBUTYRAT BELASTUNG MIT GLUKAGON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 68.00 | 10.00 | 21.00 | 25.00 | 28.00 | 31.00 |
| 3 | 107.00 | 8.00 | 13.00 | 79.00 | 27.00 | -2.00 |
| 5 | 130.00 | 26.00 | -19.00 | -57.00 | -33.00 | -46.00 |
| 6 | 77.00 | 21.00 | 10.00 | -6.00 | -17.00 | -26.00 |
| 9 | 92.00 | 15.00 | 5.00 | -25.00 | -54.00 | -21.00 |
| 10 | 88.00 | 24.00 | 5.00 | -15.00 | -5.00 | -37.00 |
| 12 | 112.00 | -23.00 | -35.00 | -11.00 | -13.00 | -61.00 |
| 13 | 118.00 | 1.00 | -13.00 | 3.00 | -35.00 | -39.00 |
| MITTELWERT | 99.00 | 10.25 | -1.62 | -0.87 | -12.75 | -25.12 |
| STANDARDABWEICHUNG | 21.28 | 15.90 | 18.87 | 39.86 | 29.09 | 28.68 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 7.52 | 5.62 | 6.67 | 14.09 | 10.28 | 10.14 |
| T | 13.15 | 1.82 | -0.24 | -0.06 | -1.23 | -2.47 |
| P | | 0.1000 | 0.2000 | 0.2000 | 0.2000 | 0.0250 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | 10.35 | -1.64 | -0.88 | -12.87 | -25.37 |

NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KONTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER ACETACETAT BELASTUNG MIT GLUKAGON

| VERS. | NUECHTERNMIWE. | 10 MIN P. I. | 20 MIN P. I. | 30 MIN P. I. | 45 MIN P. I. | 60 MIN P. I. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 26.00 | 4.00 | 6.00 | -1.00 | 4.00 | 5.00 |
| 3 | 17.00 | 0.00 | 4.00 | 2.00 | -2.00 | -2.00 |
| 5 | 45.00 | 12.00 | -2.00 | -13.00 | -18.00 | -18.00 |
| 6 | 26.00 | 8.00 | 12.00 | 4.00 | 5.00 | -2.00 |
| 8 | 29.00 | 2.00 | 7.00 | -4.00 | -7.00 | -4.00 |
| 9 | 22.00 | -4.00 | 2.00 | 12.00 | 3.00 | 4.00 |
| 10 | 20.00 | 10.00 | 7.00 | 8.00 | 6.00 | 3.00 |
| 11 | 42.00 | 1.00 | 3.00 | 5.00 | -3.00 | -15.00 |
| 12 | 33.00 | 6.00 | -2.00 | -2.00 | -8.00 | -9.00 |
| 13 | 30.00 | 0.00 | -7.00 | -10.00 | -13.00 | -5.00 |
| MITTELWERT | 29.00 | 3.90 | 3.00 | 0.10 | -3.30 | -4.30 |
| STANDARDABWEICHUNG | 9.03 | 5.04 | 5.51 | 7.76 | 8.13 | 7.77 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 2.85 | 1.59 | 1.74 | 2.45 | 2.57 | 2.45 |
| T | 10.15 | 2.44 | 1.71 | 0.04 | -1.28 | -1.74 |
| P | | 0.0250 | 0.1000 | 0.2000 | 0.2000 | 0.1000 |
| DIFFERENZ IN PROZENT | | 13.44 | 10.34 | 0.34 | -11.37 | -14.82 |

ß-Hydroxybutyrat und Acetacetat nach Glukagon - 0,01 mg/kg Körpergewicht - (mMol/l).

N = 10

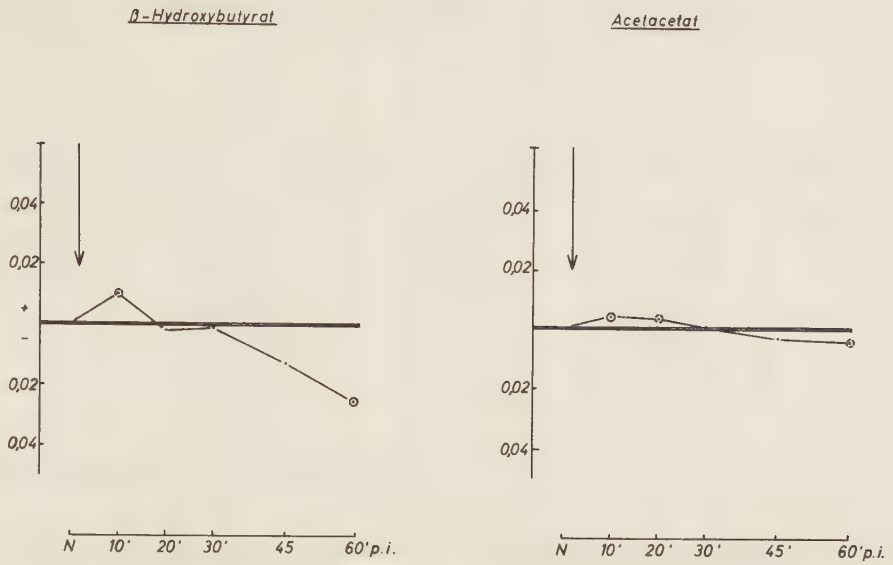


Abb.: 6. Abweichung vom Nüchternmittelwert. Der Pfeil bedeutet den Zeitpunkt der Applikation von G L U K A G O N . Umringte Punkte haben ein p kleiner gleich 0.05, umstrichelte ein p kleiner gleich 0.1. Einfache Punkte haben ein p größer 0.1.

REDOXPOTENTIALDIFFERENZEN HYDROXYBUTYRAT / ACETACETAT — BELASTUNG MIT GLUKAGON

| VERS. | 10 MIN P.I. | 20 MIN P.I. | 30 MIN P.I. | 45 MIN P.I. | 60 MIN P.I. |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 0.0786 | -0.8198 | -4.6973 | -2.6897 | -2.6628 |
| 3 | -0.9613 | 1.2885 | -5.8890 | -4.6688 | -1.4172 |
| 5 | 0.7208 | 1.5005 | 3.1485 | -2.9065 | -0.9880 |
| 6 | 0.3613 | 3.4316 | 2.9895 | 5.6711 | 4.4256 |
| 9 | -4.6893 | 0.4545 | 10.0318 | 13.4933 | 5.6819 |
| 10 | 2.1906 | 3.2644 | 6.9777 | 4.2779 | 9.1366 |
| 12 | 5.2920 | 4.1621 | 0.5447 | -2.0566 | 6.2426 |
| 13 | -0.1125 | -1.9863 | -5.7407 | -2.8817 | 2.9187 |
| MITTELWERT | 0.3600 | 1.4119 | 0.9206 | 1.0298 | 2.9171 |
| STANDARDABWEICHUNG | 2.8119 | 2.1561 | 5.9927 | 6.2571 | 4.2229 |
| STANDARDABW. DES MIWE. | 0.9941 | 0.7623 | 2.1187 | 2.2122 | 1.4930 |
| T | 0.3621 | 1.8521 | 0.4345 | 0.4655 | 1.9538 |
| P | 0.2000 | 0.1000 | 0.2000 | 0.2000 | 0.0500 |

// END OF ALL JOBS

# V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

## V. 1. Belastungsversuche mit Tolbutamid.

Der Abfall des Blutzuckers nach 1 g Tolbutamid i. v. erreicht nach 45 min seinen Tiefpunkt; zum Zeitpunkt 60 min lassen gegenregulierende Faktoren die Blutzuckerkurve sich dem Ausgangswert wieder nähern. Der zweigliedrige Verlauf von Lactat und Acetacetat deutet darauf hin, daß die akute, unmittelbare Tolbutamidwirkung ein Optimum zwischen Medikamentenapplikation und dem Kontrollpunkt 10 min überwunden hat. Die 10 min-Abweichung vom Nüchternwert - Lactat fällt, Acetacetat steigt - schlägt um: Das unter den Nüchternmittelwert abgesunkene Lactat steigt vom 10 min-Wert bis zum 60 min-Wert an, das innerhalb der ersten 10 min signifikant angestiegene Acetacetat fällt vom 10 min- bis zum 45 min-Wert ab. Eine Tendenz zu einem ähnlich zweigliedrigen Verlauf ist auch aus der Pyruvatkurve zu ersehen.

Abfallende Werte von Pyruvat und Lactat nach Tolbutamidbelastung sind bekannt. Sie bilden einen Hinweis auf eine außerhalb der Insulinstimulierung einzuordnende Wirkung, denn nach Insulinbelastung kommt es zu einem gleichgerichteten Anstieg von Pyruvat und Lactat. ( HENNES, WAJCHENBERG, FAJANS, CONN 1957(70), MILLER u. M. 1957(101), STEIGERWALD u. M. 1957(137), EGGSTEIN, KNODEL 1966(163))

Schon 10 min nach Belastungsbeginn ergibt sich aus der negativen Redoxpotentialdifferenz $dE_h$ = -0,91 mV, p kleiner 0,01, daß bereits zu diesem Zeitpunkt im endoplasmatischen Raum eine verstärkte Glykolyse eingesetzt hat. Bis zum 60 min-Wert nimmt $dE_h$ stetig zu.

Nach Insulin kommt es bei ähnlicher Versuchsanordnung zu signifikant ansteigenden Werten von Pyruvat und Lactat. Eine Erklärung des fehlenden Anstaus von Pyruvat nach Tolbutamid ist die von FALCONE, MAO und SHRAGE 1962(42) beobachtete Entkopplung der Atmungskette durch Sulfonylharnstoffe.

Der Blutzuckersturz nach Tolbutamidbelastung kann als Ergebnis folgender Faktoren angesehen werden:

1) Verminderter Ausstoß von Glukose aus der Leber, was mit dieser Versuchsanordnung nicht gezeigt werden kann. ( RENOLD u. M. 1957(119), TARDING u. M. 1958 (144), SHAMBYE u. M. 1959(129), CREUTZFELD 1961(23) und 1962(24))

.2) Sofort einsetzende vermehrte periphere Glukoseutilisation durch gesteigerte Glykolyse, die erklärt werden kann durch:

a) Verstärkte Ausschüttung von Insulin aus dem Pankreas - möglicherweise die Ursache des verminderten Glukoseausstoß der Leber - .

b) Aktivierung von gebundenem Insulin und Erhöhung der Insulin-ähnlichen-Aktivität im Blut. ( BARROS-

BARRETO u. M. 1959(11), COLWELL u. M. 1959(21), GOETZ u. M. 1958(52), PFEIFFER u. M. 1959(113), SELTZER u. M. 1960(132), HASSELBLATT 1963(65), CREUTZFELD u. M. 1961(25) und 1963(26))

c) Direktes Eingreifen der Sulfonylharnstoffe in den Stoffwechsel, da ein deutlicher Unterschied zur Insulinwirkung in dem fehlenden Pyruvatanstau und der über die gesamte Beobachtungszeit bestehenden signifikanten negativen Redoxpotentialdifferenz gefunden wurde.

Den Abfall der freien Fettsäuren kann man begründen durch:

1) Eine stärkere Wiederveresterung der freien Fettsäuren im Fettgewebe über den Glukose-freie Fettsäuren-Zyklus von RANDLE u. M. 1963(116). ( BIERMAN u. M. 1957(13), CREUTZFELD 1962(24), JUNGAS u. M. 1964(75), KOPETZ u. M. 1965(79)) Hier dürfte ein selbstverstärkender Effekt auftreten, da ein niedriger Spiegel freier Fettsäuren den Eintritt von Glukose in die Fettzelle unter Insulinwirkung erleichtert, ( ARMSTRONG u. M. 1961(6), RANDLE u. M. 1963(116).

2) Eine verminderte Lipolyse, die aus dem Verlauf der Konzentration des freien Glycerin im Plasma ableitbar ist. STONE, BROWN, COX 1966(140) zeigten in vitro, daß es sich hier um eine direkte Wirkung von Tolbutamid auf das Fettgewebe handelt.

Der Abfall der Serumtriglyceride kann mit dem geringeren Angebot der freien Fettsäuren an die Leber

begründet werden. Aus der Tatsache, daß der Abfall erst nach 20 min signifikant wird, während der Abfall der freien Fettsäuren bereits nach 10 min signifikant ist, mag man eine Nachordnung mit einer gewissen Verzögerung ablesen. Andere Regulatoren als die Leber sind unter den gewählten Grundumsatzbedingungen nicht zu erwarten. ( HAVEL, FREDERICKSON 1956(68), STEIN, SHAPIRO 1959(138), KAY, ENTENMAN 1961(76), HAVEL, GOLDFIEN 1961(69), ROHEIM, EDER 1961(122), BIERMAN, GORDIS, HAMLIN 1962(12), GORDIS 1962 (53), HAVEL, FELTS, VAN DUYNE 1962(67), OLIVECRONA 1962 (109), HOLLISTER, WRIGHT 1965(73), KERN, EISENMAN, NORMEL 1965(77), OLIVECRONA, BELFRAGE 1965(110), RUBINSTEIN u. M. 1965(123,124))

Dazu muß eine vermehrte Aufnahme von Triglyceriden ins Gewebe erwogen werden.

Der initiale Anstieg von Acetacetat 10 min und der verzögerte Abfall des Hydroxybutyrat 20 min nach Tolbutamid i. v. steht im Widerspruch zu den abfallenden Werten der freien Fettsäuren.

Hierin unterscheidet sich zum Weiteren die Wirkung von Tolbutamid und Insulin. EGGSTEIN und KNODEL 1966(163) konnten nach Insulin eine sofortige und ausgiebige Senkung von Acetacetat und Hydroxybutyrat beobachten.

MEBANE u. M. 1963(98) und 1964(99) berichten, daß Acetacetat- und Hydroxybutyratinfusionen bei Hunden zu einem um 50 % verminderten Glukoseausstoß der Leber führen. Gleichzeitig fallen die freien Fettsäuren. Die Autoren vermuten eine Stimulierung der Insulinsekretion, obwohl sie auch eine verminderte periphere Glukoseutilisation fanden, die sich aber durch das stark erhöhte Ketonkörperangebot an das Muskelgewebe erklären ließe.

Die Redoxpotentialdifferenzen für das Substratpaar Hydroxybutyrat/Acetacetat als Indikator des intramitochondrialen Redoxpotentials sind über den gesamten Beobachtungszeitraum positiv. Das bedeutet verstärkten Elektronentransport durch die Atmungskette zum Sauerstoff. ( LEHNINGER, SUDDUTH 1960(88), GUDBJARNASON, BING 1962(59), KLINGENBERG, v. HÄFEN 1963(78))

Das aus der verstärkten Glykolyse anfallende Pyruvat und Lactat kann über den Zitronensäurezyklus weiter metabolisiert werden, wie die verstärkte Aktivität der Atmungskette zeigt.

## V. 2. Belastungsversuche mit Glukagon.

Die Blutzuckerkurve erreicht 20 min nach intravenöser Applikation von 1 mg Glukagon ihren Höhepunkt, um sich dann wieder dem Ausgangswert zu nähern. Dieser Verlauf beruht auf einer vermehrten Glukoseabgabe der Leber. ( SUTHERLAND, DE DUVE 1948(142), BUTTERFIELD, KELSY, WHICHELOW 1960(20), DOHRMANN, KÖHLER, UHLES 1964 (34), UNGER, EISENTRAUT 1964(146))

Über die periphere Wirkung von Glukagon lagen widersprüchliche Ergebnisse vor, was die Glukoseaufnahme betrifft. ( GINSBERG u. M. 1960(51), SCHWAMM 1957(130)) SAMOLS und MARKS 1963(126), SAMOLS u. M. 1965(127,128) und DE PLAEN, GALANSINO 1966(31) zeigten, daß Glukagon direkt und nicht erst über die erhöhte Glukose im Blut die Insulinsekretion stimuliert. Es müssen daher die gefundenen Metabolitverschiebungen, die den In-Vitro-Ergebnissen der Glukagonwirkung widersprechen, als Interferenz aus Glukagon- und Insulineffekt angesehen werden.

Lactat zeigt nach Glukagon keine Abweichung vom Nüchternwert, Pyruvat wird signifikant erniedrigt vom 20 bis zum 60 min Wert. Die Differenz des Redoxpotentials Lactat / Pyruvat wird gegenüber dem Nüchternwert vom 20

bis zum 60 min-Wert signifikant negativ als Hinweis auf eine vermehrte Glykolyse. Dies kann man zurückführen auf ein erhöhtes Glukoseangebot durch höheren Glukose- und Insulinspiegel im Blut. Der Unterschied zur reinen Insulinwirkung mit ansteigenden Lactat- und Pyruvatspiegeln ist eindeutig.

Der Verlauf der freien Fettsäuren und Triglyceride ist, wie unter Tolbutamidbelastung, mit dem Regulationsgeschehen im Glukose-freie Fettsäuren-Zyklus erklärbar. ( ALBRINK u. M. 1957(3), BIERMAN u. M. 1957(14), LAURELL u. M. 1958(87), LIPSETT u. M. 1960(89), EYMER u. M. 1961(39), AYDIN u. M. 1963(7), BRUNI 1966(16,17), DE PLAEN u. M. 1966(31))

Der Glukoseanstieg im Blut fördert den Glukoseeinstrom in das Fettgewebe und hemmt die Lipolyse, ersichtlich aus den abfallenden Werten des freien Glycerin und der freien Fettsäuren. Im Gesamtorganismus bleibt somit die in vitro nachgewiesene Lipaseaktivierung von Glukagon ohne Bedeutung. ( RECANT u. M. 1963(118), VAUGHAN u. M. 1964(152), LÖFFLER u. M. 1965(90))

Acetacetat steigt, wie nach Tolbutamidbelastung, kurzfristig zur 10 min Kontrolle an, um dann wieder auf den Nüchternwert einzupendeln.

Ein ketonämischer Effekt des Glukagon wurde von SALTER u. M. 1957(125), EZRIN u. M. 1958(40) und TANAYAMA u. M. (1965) beschrieben.

Hydroxybutyrat zeigt erst nach 60 min eine signifikante Abnahme. Eine sichere Veränderung des Redoxpotentials wird zu keinem Kontrollzeitpunkt nach Glukagon nachweisbar. Eine wesentliche Änderung der Endoxydation über die Atmungskette scheint daher unwahrscheinlich.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG.

Am stoffwechselgesunden Menschen werden vor und 10, 20, 30, 45 und 60 Min nach intravenöser Verabreichung von Tolbutamid und Glukagon die Konzentrationen von Blutzucker, Lactat, Pyruvat, freien Fettsäuren, freiem Glycerin, Triglyceriden, Acetacetat und Hydroxybutyrat im Serum bzw. Blut verfolgt.

Nach Tolbutamid sinkt der Blutzucker ab mit einem Tiefpunkt bei 45 Min und hat bei 60 Min den Ausgangspunkt nahezu wieder erreicht.

Lactat ist bei 10 Min erniedrigt, bei 60 Min erhöht.

Pyruvat ist von 10 bis60 Min erniedrigt.

Die Redoxpotentialdifferenz zum Ausgangswert ist während des gesamten Beobachtungszeitraumes negativ. Damit ist die verstärkte Glykolyse trotz erniedrigter Pyruvatwerte nachgewiesen. Der Unterschied im Verhalten dieser beiden Metaboliten Lactat und Pyruvat gegenüber einer Insulinbelastung deutet auf einen Angriffspunkt des Tolbutamid im Stoffwechsel hin neben der Wirkung über das Insulin.

Weiter findet sich ein Abfall der freien Fettsäuren

und des freien Glycerin als Ausdruck einer verminderten Lipolyse sowie verminderte Triglyceridwerte.

Hydroxybutyrat ist bei 10 Min unverändert, dann bis zu 60 Min erniedrigt.

Acetacetat ist bei 10 Min erhöht, bei 30 und 45 Min erniedrigt.

Auch das Verhalten dieser beiden Metaboliten kann nicht als Folge einer Insulinwirkung angesehen werden.

Aus der Redoxpotentialdifferenz für Hydroxybutyrat/Acetacetat, die positiv gefunden wird, läßt sich eine verstärkte Aktivität der Atmungskette ablesen.

Nach Glukagon steigt der Blutzucker an mit einem Maximum bei 20 Min. Nach 60 Min ist der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht.

Lactat bleibt völlig unverändert.

Pyruvat ist von 20 Min an erniedrigt und zeigt bis 60 Min eine stetig abfallende Tendenz.

Aus der Redoxpotentialdifferenz geht hervor, daß dennoch eine vermehrte Glykolyse ab 20 Min besteht.

Als Folge der vermehrten Glukosemetabolisierung fallen die Konzentrationen der freien Fettsäuren, des freien Glycerin und der Triglyceride ab.

Hydroxybutyrat und Acetacetat sind bei 10 Min erhöht. Acetacetat ist an den weiteren Kontrollpunkten nicht mehr vom Ausgangspunkt verschieden, Hydroxybutyrat erst bei 60 Min erniedrigt.

Aus dem unveränderten Redoxpotential für dieses Substratpaar läßt sich eine unveränderte Aktivität der Atmungskette ableiten.

# VII. FORTRAN-IV-PROGRAMME

```
// JOB   S    S    S
// FOR REDOX
*LIST ALL
*IOCS(1443PRINTER,TYPEWRITER,DISK,CARD)
*NONPROCESS PROGRAM
*ONE WORD INTEGERS
C
C
C
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C********                                                          ********
C********                                                          ********
C********                        PROGRAM REDOX                     ********
C********                                                          ********
C********                                                          ********
C********           AUTOR  REINHOLD SCHMUELLING                    ********
C********                     MEDIZINISCHE UNIVERSITAETSKLINIK     ********
C********                     T U E B I N G E N                    ********
C********                                                          ********
C********                                                          ********
C********  DIESES PROGRAMM BERECHNET AUS PPI KONTROLLPUNKTEN        ********
C********  ( 1 NUECHTERNWERT +(PPI = 1 KONTROLLEN POST INJECTIONEM ) ********
C********  WOBEI PPI KLEINER GLEICH 10 SEIN MUSS ) UND AUS 6 BIS    ********
C********  20 VERSUCHEN EINSCHLIESSLICH DIE ABWEICHUNG DER REDOXPO-  ********
C********  TENTIALE VOM ERRECHNETEN NUECHTERNWERT, DIE JEWEILIGEN   ********
C********  MITTELWERTE UND DAS ZUGEHOERIGE T.                       ********
C********                                                          ********
C********  DIE DATENKARTEN MUESSEN GENAU SO BESCHAFFEN SEIN, WIE IM  ********
C********  PROGRAM DIFKO BESCHRIEBEN.                               ********
C********                                                          ********
C********  ZUNAECHST WIRD DER STAPEL DER REDUZIERTEN SUBSTANZ EINGE-  ********
C********  LESEN.ES FOLGT EINE LEERKARTE UND DANN DER STAPEL DER     ********
C********  OXYDIERTEN SUBSTANZ.  BEIDE STAPEL WERDEN AUF UEBEREIN-   ********
C********  STIMMUNG VON IBEZ, IVERS UND IBEL SOWIE DIE RICHTIGE     ********
C********  REIHENFOLGE UEBERPRUEFT.                                 ********
C********                                                          ********
C********  UNTERPROGRAMME  BELNA  PARNA  PROBA                      ********
C********                                                          ********
C********                                                          ********
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C
C
C
      INTEGER PPI
C
C
      DIMENSION QLNUE(20),T(10),    AMINR(10,20),AMINO(10,20),P(10)
      DIMENSION SDEQ(10),SDE(10),DELTE(10,20),DEM(10),S(10),SXM(10)
      DIMENSION NAMER(10),NAMEO(10),IVERS(20),NAMBL(10)
C
C
C++++++++  VERAENDERLICHE  ++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
```

```
C
      DATA LUN,PPI/3,6/
C
C++++++++  VERAENDERLICHE  ++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
C
C********  EINLESEN DER KARTEN UND UEBERPRUEFEN
C
      IN=1
    1 READ(  2,100)(AMINR(I,IN),I=1,PPI),IBEZ,IVERS(IN),IBEL
      IF(AMINR(1,IN))101,200,101
  101 IF (IN-1) 105,105,110
  105 IBEZA = IBEZ
      IBELA = IBEL
  110 IF (IBEZA-IBEZ)120,130,120
  120 WRITE(LUN,93)
      GO TO 800
  130 IF ( IBELA - IBEL ) 120 , 150 , 120
  150 IF(IN-20) 160,190,190
  160 IN = IN+1
      GO TO 1
  190 WRITE(LUN,92)
   92 FORMAT(' ANZAHL DER VERSUCHE AUF 20 REDUZIEREN')
  200 N=IN-1
      DO 250 IN=1,N
      IPROB = IVERS(IN)
      READ(  2,100)(AMINO(I,IN),I=1,PPI),IBEZ,IVERS(IN),IBEL
      IF (IBEZA+1-IBEZ) 120,220,120
  220 IF (IVERS(IN)-IPROB) 120,230,120
  230 IF(IBELA-IBEL )120,240,120
C
C********  VERARBEITUNG DER DATEN
C
  240 A=AMINR(1,IN)/AMINO(1,IN)
  250 QLNUE(IN)=ALOG(A)/ALOG(10.)
      PPI=PPI-1
      DO 500 IN=1,N
      DO 400 I=1,PPI
      B=AMINR(I+1,IN)/AMINO(I+1,IN)
  400 DELTE(I,IN)=30.7*(QLNUE(IN)-ALOG(B)/ALOG(10.))
  500 CONTINUE
      DO 600 I=1,PPI
      SDE(I)=0.
      SDEQ(I)=0.
      DO 550 IN=1,N
      SDE(I)=SDE(I)+DELTE(I,IN)
  550 SDEQ(I)=SDEQ(I)+DELTE(I,IN)*DELTE(I,IN)
  600 CONTINUE
      C=N
      DO 650 I=1,PPI
      DEM(I)=SDE(I)/N
      S(I)=SQRT((SDEQ(I)-DEM(I)*SDE(I))/(N-1))
      SXM(I)=S(I)/SQRT(C)
      T(I)=DEM(I)/SXM(I)
  650 CALL PROBA(T(I),P(I),N)
```

```
      CALL PARNA(IBEZ,NAMEO)
      CALL PARNA(IBEZA,NAMER)
      CALL BELNA(IBEL,NAMBL)
C
C******** SCHREIBEN DER ERGEBNISSE
C
      WRITE(LUN,99)(NAMER(I),I=1,10),(NAMEO(I),I=1,10),(NAMBL(I),I=1,10)
      DO 700 I=1,N
  700 WRITE(LUN,98) IVERS(I),  (DELTE(J,I),J=1,PPI)
      WRITE(LUN,97)(DEM(I),I=1,PPI)
      WRITE(LUN,96)(S(I)  ,I=1,PPI)
      WRITE(LUN,95)(SXM(I),I=1,PPI)
      WRITE(LUN,94)(  T(I),I=1,PPI),(P(I),I=1,PPI)
C
C++++++++ VERAENDERLICHE  ++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
C
  100 FORMAT( 6F4.0,50X,3I2)
   99 FORMAT('1',104('=')/'0REDOXPOTENTIALDIFFERENZEN',T30,10A2/' ',
     1T30,20('=')/' ',T30,10A2,T55,'BELASTUNG MIT ',10A2/' ',104('=')/
     2'0VERS.',T30,'10 MIN P.I.',5X,'20 MIN P.I.',5X,'30 MIN P.I.',
     35X,'45 MIN P.I.',5X,'60 MIN P.I.'/'0',104('='))
C
C++++++++ VERAFNDERLICHE  ++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++++
C
    98 FORMAT('0',2X,I2,T30,5(F8.4, 8X))
    97 FORMAT(//' ',104('=')//' MITTELWERT',T30,5(F8.4, 8X))
    96 FORMAT(//' STANDARDABWEICHUNG'T30,5(F8.4, 8X))
    95 FORMAT(//' STANDARDABW. DES MIWE.',T30,5(F8.4, 8X))
    94 FORMAT(' ',104('=')/'0T',T30,5(F8.4, 8X)//' ',104('=')/'0P',T30,
     15(F8.4, 8X)/' ',104('='))
    93 FORMAT(' LOCHKARTENFEHLER')
   800 CALL EXIT
       END
VARIABLE ALLOCATIONS
 QLNUE(R )=0026-0000      T(R )=003A-0028 AMINR(R )=01CA-003C AMINO(R )=035A-01CC
   SDE(R )=0396-0384 DELTE(R )=0526-0398   DEM(R )=053A-0528      S(R )=054E-053C
     B(R )=0566            C(R )=0568      NAMER(I )=0577-056E NAMEO(I )=0581-0578
   PPI(I )=05A0          IN(I )=05A1           I(I )=05A2       IBEZ(I )=05A3
 IBELA(I )=05A6         LUN(I )=05A7           N(I )=05A8      IPROB(I )=05A9

STATEMENT ALLOCATIONS
 92    =05BC  100   =05D1  99    =05D7  98    =0644  97    =064E  96    =0665  95
 101   =06F0  105   =06F6  110   =06FE  120   =0704  130   =070A  150   =0710  160
 230   =0769  240   =076F  250   =077A  400   =07B1  500   =07DA  550   =0812  600

FEATURES SUPPORTED
 NONPROCESS
 ONE WORD INTEGERS
 IOCS

CALLED SUBPROGRAMS
 FALOG   FSQRT   PROBA   PARNA   BELNA   FADDX   FMPY    FMPYX   FDIVX   FLD
 FDVRX   FLOAT   LDFAC   MRED    MWRT    MCOMP   MIOFX   MIOIX   MIOI    SUBSC

REAL CONSTANTS
   .100000E 02=05B2     .307000E 02=05B4     .000000E 00=05B6
```

```
INTEGER CONSTANTS
     1=05B8       2=05B9      20=05BA      10=05BB

CORE REQUIREMENTS FOR REDOX
 COMMON       0  INSKEL COMMON       0  VARIABLES   1458  PROGRAM     990

 END OF COMPILATION
```

```
// JOB   S    S    S
// FOR DIFKO
*LIST ALL
*IOCS(1443PRINTER,TYPEWRITER,DISK,CARD)
*NONPROCESS PROGRAM
*ONE WORD INTEGERS
C
C
C
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C********                                                          ***
C********                                                          ***
C********                      PROGRAM DIFKO                       ***
C********                                                          ***
C********                                                          ***
C********           AUTOR  REINHOLD SCHMUELLING                    ***
C********                  MEDIZINISCHE UNIVERSITAETSKLINIK        ***
C********                  T U E B I N G E N                       ***
C********                                                          ***
C********                                                          ***
C********  DIESES PROGRAMM BERECHNET AUS PPI KONTROLLPUNKTEN        ***
C********  ( 1 NUECHTERNWERT +(PPI - 1 KONTROLLEN POST INJECTIONEM) ***
C********  WOBEI PPI KLEINER GLEICH 10 SEIN MUSS )  UND AUS 6 BIS   ***
C********  20 VERSUCHEN EINSCHLIESSLICH DIE ABWEICHUNG VOM NUECH-   ***
C********  TERNWERT, DIE JEWEILIGEN MITTELWERTE, DIE PROZENTUALE    ***
C********  ABWEICHUNG DER MITTELWERTE UND DAS ZUGEHOERIGE T.        ***
C********                                                          ***
C********  AUF DEN DATENKARTEN STEHEN IM FORMAT(XXX,100) DIE NUECH- ***
C********  TERN UND KONTROLLWERTE IN ZEITLICHER REIHENFOLGE 99 FOR- ***
C********  MAT 4,2. IN DEN SPALTEN 75 BIS 80 STEHEN IM FORMAT I2 DIE***
C********  CODENUMMERN DER BESTIMMTEN SUBSTANZ (IBEZ), DER VERSUCHS-***
C********  NUMMER (IVERS) UND DER SUBSTANZ, MIT DER BELASTET WURDE  ***
C********  (IBEL). SIEHE DAZU DIE                                   ***
C********  BENUTZTEN UNTERPROGRAMME   PARNA  BELNA  PROBA )         ***
C********                                                          ***
C********  FALLS INNERHALB EINES STAPELS UNTERSCHIEDLICHE CODENUM-  ***
C********  MERN FUER IBEZ ODER BELNA STEHEN, WIRD 'LOCHKARTENFEHLER'***
C********  AUSGEDRUCKT. DIE EINZELNEN STAPEL MUESSEN DURCH LEERKAR- ***
C********  TEN GETRENNT SEIN. HINTER DEM LETZTEN DATENKARTENSTAPEL  ***
C********  MUESSEN 2 LEERKARTEN STEHEN.                             ***
C********                                                          ***
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C
C
C
      INTEGER PPI,PP
C
      DIMENSION NAMPA(10),NAMBL(10),IVERS(20)
      DIMENSION PROBE(10,20),SDE(10),SDEQ(10),XQ(10),S(10)
      DIMENSION SXQ(10),T(10),PROZ(10),P(10)
C
```

```
C
C
C*********************************************************************
C
C+++++++++ VERAENDERLICHE
C
      DATA LUN,PPI/3,6/
C
C*********************************************************************
C
      IWE1=-1
C
C********  EINLESEN DER DATENKARTEN UND UEBERPRUEFEN AUF GLEICHE
C********  IBEZ UND IBEL SOWIE SUCHE NACH 1. UND 2. LEERKARTE
C
  140 DO 150 NV=1,20
      READ(  2,100)(PROBE(I,NV),I=1,PPI),IBEZ,IVERS(NV),IBEL
      IF(PROBE(1,NV))101,200,101
  101 IF(NV-1)105,105,110
  105 IBEZA=IBEZ
      IBELA=IBEL
  110 IF(IBEZA-IBEZ)120,130,120
  120 WRITE(LUN,92)
   92 FORMAT(' LOCHKARTENFEHLER')
      GO TO 600
  130 IF(IBELA-IBEL)120,150,120
  150 IWE1=-1
  200 IWE1=IWE1+1
      IF(IWE1)210,210,600
C
C********  VERARBEITEN DER DATEN
C
  210 N=NV-1
      PP=PPI-1
      DO 300 IN=1,N
      DO 250  I=1,PP
  250 PROBE(I+1,IN)=PROBE(I+1,IN)-PROBE(1,IN)
  300 CONTINUE
      DO 400 I=1,PPI
      SDE(I)=0.
      SDEQ(I)=0.
      DO 350 IN=1,N
      SDE(I)=SDE(I)+PROBE(I,IN)
  350 SDEQ(I)=SDEQ(I)+PROBE(I,IN)*PROBE(I,IN)
  400 CONTINUE
      ANZ=N
      DO 450 I=1,PPI
      XQ(I)=SDE(I)/N
      S(I)=SQRT((SDEQ(I)-XQ(I)*SDE(I))/(N-1))
      SXQ(I)=S(I)/SQRT(ANZ)
      PROZ(I)=100.*XQ(I)/XQ(1)
      T(I)=XQ(I)/SXQ(I)
  450 CALL PROBA(T(I),P(I),N)
      CALL PARNA(IBEZA,NAMPA)
```

```
      CALL BELNA(IBELA,NAMBL)
C
C********  AUSDRUCKEN DER ERGEBNISSE IN LISTEN
C
      WRITE(LUN,99)(NAMPA(I),I=1,10),(NAMBL(I),I=1,10)
      DO 500 IN=1,N
  500 WRITE(LUN,98)IVERS(IN),(PROBE(I,IN),I=1,PPI)
      WRITE(LUN,97)          (XQ   (I   ),I=1,PPI)
      WRITE(LUN,96)          (S    (I   ),I=1,PPI)
      WRITE(LUN,95)          (SXQ  (I   ),I=1,PPI)
      WRITE(LUN,94)          (T    (I   ),I=1,PPI),(P(I),I=2,PPI)
      WRITE(LUN,93)          (PROZ (I   ),I=2,PPI)
C
C*************************************************************************
C
C+++++++++ VERAENDERLICHE
C
  100 FORMAT( 6F4.0,50X,312)
   99 FORMAT('1',104('=')//' NUECHTERNMITTELWERTE UND DIFFERENZEN DER KO
     1NTROLLWERTE ZUM NUECHTERNMITTELWERT FUER'/'0',10A2,3X,'BELASTUNG M
     1IT   ',
     310A2/'0',104('=')//' VERS.',T22,
     4'NUECHTERNMIWE.',2X,'10 MIN P. I.',2X,'20 MIN P. I.',2X,'30 MIN P.
     2 I.',2X,'45 MIN P. I.',2X,'60 MIN P. I.'//' ',104('=')/)
C
C*************************************************************************
C
   98 FORMAT(' '2X,I2,T25,6(F8.2,6X))
   97 FORMAT(/ ' ',104('=')//' MITTELWERT',T25,6(F8.2, 6X))
   96 FORMAT(//' STANDARDABWEICHUNG',T25,6(F8.2, 6X))
   95 FORMAT(//' STANDARDABW. DES MIWE.',T25,6(F8.2, 6X))
   94 FORMAT('0',104('=')/'0T',T25,6(F8.2, 6X)//' ',104('=')//' P',
     1T39,5(F8.4,6X)//' ',104('='))
   93 FORMAT(/ ' DIFFERENZ IN PROZENT',T39,5(F8.2,6X)//' ',104('='))
      GO TO 140
  600 CALL EXIT
      END
VARIABLE ALLOCATIONS
 PROBE(R )=018E-0000    SDE(R )=01A2-0190   SDEQ(R )=01B6-01A4     XQ(R )=01CA-01B8
    T(R )=0206-01F4   PROZ(R )=021A-0208      P(R )=022E-021C    ANZ(R )=0230
 IVERS(I )=025D-024A    PPI(I )=025E         PP(I )=025F       IWE1(I )=0260
  IBEZ(I )=0263        IBEL(I )=0264       IBEZA(I )=0265      IBELA(I )=0266
    IN(I )=0269

STATEMENT ALLOCATIONS
 92   =027A  100  =0285  99   =028B  98   =0317  97   =0321  96   =0337  95   =034A
 101  =03D9  105  =03DF  110  =03E7  120  =03ED  130  =03F3  150  =03F9  200  =0407
 350  =047E  400  =0493  450  =04FD  500  =0559  600  =060A

FEATURES SUPPORTED
 NONPROCESS
 ONE WORD INTEGERS
 IOCS
```

```
CALLED SUBPROGRAMS
 FSQRT    PROBA    PARNA    BELNA    FADDX    FSUBX    FMPYX    FDIVX    FLD      FLDX
 FLOAT    LDFAC    MRED     MWRT     MCOMP    MIOFX    MIOIX    MIOI     SUBSC    TYPEN

REAL CONSTANTS
  .000000E 00=0272     .100000E 03=0274

INTEGER CONSTANTS
     1=0276      20=0277      2=0278      10=0279

CORE REQUIREMENTS FOR DIFKO
 COMMON       0  INSKEL COMMON       0  VARIABLES     626  PROGRAM     922


 END OF COMPILATION
```

```
// JOB
// FOR
*LIST ALL
C
C
C
C*****************************************************************************
C*****************************************************************************
C*****************************************************************************
C********                                                                   ***
C********                                                                   ***
C********                     UNTERPROGRAM PARNA                            ***
C********                                                                   ***
C********              AUTOR  REINHOLD SCHMUELLING                          ***
C********                        MEDIZINISCHE UNIVERSITAETSKLINIK           ***
C********                        T U E B I N G E N                          ***
C********                                                                   ***
C********                                                                   ***
C********   DIESES PROGRAMM ORDNET DER CODEZAHL IN SPALTE 75 UND 76          ***
C********   DER DATENKARTE DEN NAMEN DES BESTIMMTEN PARAMETERS ZU           ***
C********                                                                   ***
C********                                                                   ***
C*****************************************************************************
C*****************************************************************************
C*****************************************************************************
C
C
C
      SUBROUTINE PARNA (IBEZX,NAMEX)
      DIMENSION NAME (10, 8),NAMEX(10)
C                                                                    CODEZAHL
      DATA NAME       /'BL','UT','ZU','CK','ER',' ',' ',' ',' ',' ',' ',    1
     1                 'LA','CT','AT',' ',' ',' ',' ',' ',' ',' ',' ',    2
     2                 'PY','RU','VA','T ',' ',' ',' ',' ',' ',' ',' ',    3
     3                 'FR','EI','E ','FE','TT','SA','FU','RE','N ',' ',' ',    4
     4                 'FR','EI','ES',' G','LY','CE','RI','N ',' ',' ',' ',    5
     5                 'TR','IG','LY','CE','RI','DE',' ',' ',' ',' ',' ',    6
      DATA NAME(1, 7)/'HY','DR','OX','YB','UT','YR','AT',' ',' ',' ',' ',    7
     1                 'AC','ET','AC','ET','AT',' ',' ',' ',' ',' ',' ',    8
      DO 10 I=1,10
   10 NAMEX(I) = NAME (I,IBEZX)
      RETURN
      END
VARIABLE ALLOCATIONS
  NAME(I )=004F=0000      I(I )=0050

STATEMENT ALLOCATIONS
 10   =0061

FEATURES SUPPORTED
 ONE WORD INTEGERS

CALLED SUBPROGRAMS
 ISTOX    SUBSC    SUBIN

INTEGER CONSTANTS
     1=0054      10=0055
```

```
CORE REQUIREMENTS FOR PARNA
 COMMON       0   INSKEL COMMON       0   VARIABLES      84   PROGRAM      42

 END OF COMPILATION
```

```
PARNA
DUP FUNCTION COMPLETED
// FOR
*LIST ALL
C
C
C
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C********                                                          ********
C********                                                          ********
C********                    UNTERPROGRAM BELNA                    ********
C********                                                          ********
C********  DIESES PROGRAMM ORDNET DER CODEZAHL IN SPALTE 79 UND 80  ********
C********  DEN NAMEN DES MITTELS ZU, MIT DEM BELASTET WURDE.        ********
C********                                                          ********
C********                                                          ********
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C*************************************************************************
C
C
C
      SUBROUTINE BELNA (IBELX,NAMEX)
      DIMENSION NAME (10, 2),NAMEX(10)
C                                                                 CODEZAHL
      DATA NAME       /'RA','ST','IN','ON','  ','  ','  ','  ','  ','  ',
     1                 'GL','UK','AG','ON','  ','  ','  ','  ','  ','  '/
      DO 10 I=1,10                                                    1
   10 NAMEX(I) = NAME (I,IBELX)                                       2
      RETURN
      END
VARIABLE ALLOCATIONS
  NAME(I )=0013=0000      I(I )=0014

STATEMENT ALLOCATIONS
 10    =0025

FEATURES SUPPORTED
 ONE WORD INTEGERS

CALLED SUBPROGRAMS
 ISTOX    SUBSC    SUBIN

INTEGER CONSTANTS
      1=0018      10=0019

CORE REQUIREMENTS FOR BELNA
 COMMON       0  INSKEL COMMON       0  VARIABLES      24  PROGRAM      42

 END OF COMPILATION
```

```
BELNA
DUP FUNCTION COMPLETED
// FOR
*LIST ALL
C
C
C
C*****************************************************************
C*****************************************************************
C*****************************************************************
C********                                                       ***
C********                                                       ***
C********                  UNTERPROGRAM PROBA                   ***
C********                                                       ***
C********           AUTOR  REINHOLD SCHMUELLING                 ***
C********                     MEDIZINISCHE UNIVERSITAETSKLINIK  ***
C********                     T U E B I N G E N                 ***
C********                                                       ***
C********                                                       ***
C********                                                       ***
C********  STUDENT-VERTEILUNG FUER N = GROESSER 6  = KLEINER 20  ***
C********  AUS EINER GEKUERZTEN TABELLE IN  GEIGY WISSENSCHAFTLICHE ***
C********  TABELLEN 7. AUFLAGE S. 32                            ***
C********                                                       ***
C********                                                       ***
C*****************************************************************
C*****************************************************************
C*****************************************************************
C
C
C
      SUBROUTINE PROBA (TX, PX, N)
      DIMENSION TTAB ( 8,16), PTAB ( 8)
      DATA PTAB/0.0005,0.0025,0.005,0.01,0.0125,0.025,0.05,0.1/
      DATA TTAB/6.869,4.7733,4.0321,3.365,3.1634,2.5706,2.0150,1.476,
     1          5.959,4.3168,3.7074,3.143,2.9687,2.4469,1.9432,1.440,
     2          5.408,4.0293,3.4995,2.998,2.8412,2.3646,1.8946,1.415,
     3          5.041,3.8325,3.3554,2.896,2.7515,2.3060,1.8595,1.397,
     4          4.781,3.6897,3.2498,2.821,2.6850,2.2622,1.8331,1.383,
     5          4.587,3.5814,3.1693,2.764,2.6338,2.2281,1.8125,1.372/
      DATA TTAB(1,7)/4.437,3.4966,3.1058,2.718,2.5931,2.2010,1.7959,1.36
     1 3,       4.318,3.4284,3.0545,2.681,2.5600,2.1788,1.7823,1.356,
     2          4.221,3.3725,3.0123,2.650,2.5326,2.1604,1.7709,1.350,
     3          4.140,3.3257,2.9768,2.624,2.5096,2.1448,1.7613,1.345,
     4          4.073,3.2860,2.9467,2.602,2.4899,2.1315,1.7530,1.341,
     5          4.015,3.2520,2.9208,2.583,2.4729,2.1199,1.7459,1.337/
      DATA TTAB(1,13)/3.965,3.2225,2.8982,2.567,2.4581,2.1098,1.7396,1.3
     2  33,      3.922,3.1966,2.8784,2.552,2.4450,2.1009,1.7341,1.330,
     3          3.883,3.1737,2.8609,2.539,2.4334,2.0930,1.7291,1.328,
     4          3.850,3.1534,2.8453,2.528,2.4231,2.0860,1.7247,1.325/
      DO 100 I=1,8
      IF(TTAB(I,N-5)-ABS(TX)) 200,200,100
  100 CONTINUE
      PX = 0.2
      RETURN
  200 PX = PTAB(I)
      RETURN
```

```
      END
VARIABLE ALLOCATIONS
  TTAB(R )=00FE-0000  PTAB(R )=010E-0100      I(I )=0110

STATEMENT ALLOCATIONS
 100  =0135  200  =0144

FEATURES SUPPORTED
 ONE WORD INTEGERS

CALLED SUBPROGRAMS
 FABS     FLD      FLDX     FSTO     FSBRX    LDFAC    SUBSC    SUBIN

REAL CONSTANTS
  .200000E 00=0112

INTEGER CONSTANTS
     1=0114       8=0115

CORE REQUIREMENTS FOR PROBA
 COMMON       0  INSKEL COMMON       0  VARIABLES     274  PROGRAM      62


 END OF COMPILATION
```

LITERATUR.

1) Adachi K., Inoue H., Tanioka H., Takeda Y.:
J. Biochem. (Tokyo) 58: 68 (1965)
The biochemistry of animal cells. III. Effect of insulin on lipid synthesis in dispersed rat liver cells.

2) Albrink M. J.:
J. lipid. res. 1: 53 (1959)
The microtitration of total fatty acids of serum with notes on the estimation of triglycerides.

3) Albrink M. J., Fitzgerald J. R., Man E. B.:
Proc. soc. exp. biol. med. 95: 778 (1957)
Effect of glucagon on alimentary lipemia.

4) Albrink M. J., Fitzgerald J. R., Man E. B.:
Metabolism 7: 162 (1958)
Reduction of alimentary lipemia by glucose.

5) Armstrong D. T., Steele R., Altszuhler N., Dunn A., Bishop J. S., De Bodo R. C.:
Am. j. physiol. 201: 9 (1961)
Regulation of plasma free fatty acid turnover.

6) Armstrong D. T., Steele R., Altzuhler N., Dunn A., Bishop J. S., De Bodo R. C.:
Am. j. physiol. 201: 535 (1961)
Plasma free fatty acid turn over during insulin-induced hypoglycemia.

7) Aydin A., Sokal J. E.:
Am. j. physiol. 205: 667 (1963)
Uptake of plasma free fatty acids by the isolated rat liver: effect of glucagon.

8) Ball E. G., Jungas R. L.:
Proc. nat. acad. sci. (USA) 47: 932 (1961)
On the action of hormones which accelerate the rate of oxygen consumption and fatty acid release in rat adipose tissue in vitro.

9) Ball E. G., Jungas R. L.:
Rec. progr. horm. res. 20: 183 (1964)
Some effects of hormones on the metabolism of adipose tissue.

10) Bally P. R., Cahill G. F. jr., Leboeuf B., Renold A. E.:
J. biol. chem. 235: 333 (1960)
Studies on rat adipose tissue in vitro.

11) Barros-Barreto H. P., Recant L.:
Ann. N. Y. acad. sci. 82: 560 (1959)
Tolbutamide studies in prediabetes.

12) Bierman E. L., Gordis E., Hamlin J. T.:
J. clin. invest. 41: 2254 (1962)
Heterogeneity of fat particles in plasma during alimentary lipemia.

13) Bierman E. L., Roberts T. N., Dole V. P.:
Proc. soc. exp. biol. med. 95: 437 (1957)
Effect of tolbutamide on plasma nonesterfied fatty acids.

14) Bierman E. L., Dole V. P., Roberts T. N.:
Diabetes 6: 475 (1957)
An abnormality of nonesterfied fatty acid metabolism in diabetes mellitus.

15) Blackard W. G., Omori Y.:
Diabetes 13: 518 (1965)
Blood ketone response to norepinephrine-induced free fatty acid elevation in diabetes.

16) Bruni B.:
Minerva med. 57: 3378 (1966)
La curva glicemica da carico endovenoso di glucagone quale sussidio diagnostico nelle malattie endocrino-metaboliche.

17) Bruni B.:
Minerva med. 57: 3598 (1966)
Impiego clinico-terapeutico del glucagone.

18) Bücher Th., Czock R., Lamprecht W., Latzko E., Bergmeyer H. N.:
Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie (1962)

19) Bücher Th., Klingenberg M.:
Angew. Chem. 70: 552 (1958)
Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation.

20) Butterfield W. J. H., Kelsy F. J., Whichelow M. J.:
Guy's hosp. rpts. 109: 95 (1960)
Some observations on the effects of small doses of glucagon in normal and diabetic subjects.

21) Colwell A. R. jr., Colwell J. A.:
J. lab. clin. med. 53: 376 (1959)
Pancreatic action of the sulfonylureas.

22) Conard V.:
Acta gastr.-ent. belg. 18: 803 (1955)
Mesure de l'assimilation du glucose.

23) Creutzfeld W.:
Ärztl. Forsch. 15: 1252 (1961)
Wechselseitige Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Leber.

24) Creutzfeld W.:
Regensburger Jahrbuch für ärztliche Fortbildung.
10: 63 (1962)
Die antidiabetischen Wirkungen der Sulfonamide.

25) Creutzfeld W., Deutike U., Söling H. D.:
Klin. Wschr. 39: 790 (1961)
Potenzierung der Wirkung von exogenem Insulin durch N-(4-Methylbenzolsulfonyl)-N'-butylcarbamid und N-n-butylbiguanid.

26) Creutzfeld W., Wille K., Kaup H.:
Dtsch. med. Wschr. 87: 2189 (1962)
Inravenöse Belastung mit Glukose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulomträgern.

27) Creutzfeld W., Soeling H.-D., Zardáy Z.:
Metabolism 12: 264 (1963)
The combined use of insulin, tolbutamide and biguanides in the treatment of diabetes mellitus.

28) Crofford O. B., Renold A. E.:
J. biol. chem. 240: 14 (1965)
Glucose uptake by incubated rat epididymal adipose tissue.

29) Crofford O. B., Renold A. E.:
J. biol. chem. 240: 3237 (1965)
Glucose uptake by incubated rat epididymal adipose tissue.

30) Decker K.:
Dtsch. med. Wschr. 87: 2254 (1962)
Der Ketonkörperstoffwechsel.

31) De Plaen J., Galansino G.:
Proc. soc. exp. biol. med. 121: 501 (1966)
Effects of glucagon and epinephrine in fasted dogs.

32) Ditschuneit H., Pfeiffer E. F., Rossenbeck H. G.:
Klin. Wschr. 39: 71 (1961)
Über die Bestimmung von Insulin im Blute am epididymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter Glukose.
III. Die Wirkung von Sulfonylharnstoffen und Biguaniden auf den Kohlenhydratstoffwechsel des isolierten Rattenfettgewebes und Rattenzwerchfells.

33) Doerfel K.:
Beurteilung von Analysenverfahren und -ergebnissen.
Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg-New York (1965)

34) Dohrmann R. E., Köhler M., Uhles H. J.:
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70: 657 (1964)
Das Verhalten von Glycogen und Beta-Glukuronidase-aktivität in Leber, Niere und Milz unter der akuten Glukagonwirkung.

35) Dole V. P.:
J. clin. invest. 35: 150 (1956)
A relation between non esterfied fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.

36) Eggstein M.:
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71: 476 (1965)
Zur Regulation des Serumneutralfetts und seiner Spaltprodukte und von Glukose, Lactat und Pyruvat im Blut.

37) Eggstein M.:
Klin. Wschr. 44: 267 (1966)
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. II. Mitteilung.

38) Eggstein M., Kreutz F. H.:
Klin. Wschr. 44: 262 (1966)
Eine neus Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I. Mitteilung.

39) Eymer K. P., Schwarz K., Weinges K. F.:
Klin. Wschr. 39: 631 (1961)
Das Verhalten der veresterten und nicht veresterten Fettsäuren im Serum unter Einfluß von Glukagon und Insulin beim Menschen.

40) Ezrin C., Salter J. M., Ogryzlo M. A., Best C. H.:
Canad. M. A. J. 78: 96 (1958)
The clinical and metabolic effects of glucagon.

41) Fajans S. S., Louis S. H., Seltzer H. S., Johnson R. D., Gittler R. D., Hennes A. R., Wachjenberger B. L., Ackermann I. P., Conn J. W.:
Metabolism 5: 820 (1956)
Metabolic effects of arylsulfonurea compounds in normal men and in diabetic subjects.

42) Falcone A. B., Mao R. L., Shrage E.:
J. biol. chem. 237: 904 (1962)
A study of the action of hypoglycemia-producing biguanide and sulfonylurea compounds on oxydative phosphorylation.

43) Farquhar J. W., Gross R. C., Wagner R. M., Reaven G. M.:
J. lipid res. 6: 119 (1965)
Validation of an incompletely coupled two-compartment nonrecycling catenary model for turnover of liver and plasma triglyceride in man.

44) Felts P. O., Crofford O. B., Park C. R.:
J. clin. invest. 43: 638 (1964)
Effect of infused ketone bodies on glucose utilization in the dog.

45) Fine M. B., Williams R. H.:
Am. j. physiol. 199: 403 (1960)
Effect of fasting, epinephrine and glukose and insulin on hepatic uptake of nonesterfied fatty acids.

46) Flatt J. P., Ball E. G.:
J. biol. chem. 239: 675 (1964)
Studies on the metabolism of adipose tissue.

47) Froesch E. R., Bürgi H., Bally P., Labhart A.:
1. Tagung der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie.
Montecatini (1965)

48) Garland P. B., Newsholme E. A., Randle P. J.:
Biochem. j. 93: 665 (1964)
Regulation of glucose uptake by muscle. 9.

49) Garland P. B., Randle P. J.:
Biochem. j. 93: 678 (1964)
Regulation of glucose uptake by muscle. 10.

50) Garland P. B., Randle P. J., Newsholme E. A.:
Nature 200: 169 (1963)
Citrate as an intermediate in the inhibition of phosphofructokinase in rat heart muscle by fatty acids, ketone bodies, pyruvate, diabetes and starvation.

51) Ginsberg J., Galbraith H.-J. B., Paton A.:
The mechanism of action of insulin.
Broom W. A. and Wolff F. W., Oxford (1960)

52) Goetz F. C., Egdahl R. H.:
Fed. proc. 17: 55 (1958)
Direct demonstration of insulin release from pancreas by tolbutamide.

53) Gordis E.:
Proc. soc. exp. biol. med. 110: 657 (1962)
Demonstration of two kinds of fat particles in alimentary lipemia with polyvinylpyrolidone columns.

54) Gordon R. S. jr., Cherkes A.:
J. clin. invest. 35: 206 (1956)
Unesterfied fatty acids in human blood plasma.

55) Gordon R. S., Cherkes A.:
Proc. soc. exp. biol. med. 97: 150 (1958)
Production of unesterfied fatty acids from isolated rat adipose tissue incubated in vitro.

56) Gordon R. S., Cherkes A., Gates H.:
J. clin. invest. 36: 810 (1957)
Unesterfied fatty acids in human blood plasma.
II. The transport function of unesterfied fatty acid.

57) Gousios A., Felts J. M., Havel R. J.:
Metabolism 12: 75 (1963)
The metabolism of serum triglycerides and free fatty acids by the myocardium.

58) Gries F. A., Zimmer G., Jahnke K.:
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70: 424 (1964)
Fettstoffwechselstudien bei Adipositas.

59) Gudbjarnason S., Bing R.:
Biochim. biophys. Acta 60: 158 (1962)
The redoxpotential of the lactate pyruvate system in blood as an indicator of the functional state of cellular oxydation.

60) Hales C. N., Randle P. J.:
Lancet 284 I: 790 (1963)
Effects of low-carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, nonesterfied fatty acid and insulin during oral glucose-tolerance test.

61) Hales C. N.:
Proc. nutr. soc. 26: 61 (1966)
The glucose fatty acid cycle and the aetiology of diabetes.

62) Hanson R. W.:
Arch. biochem. 109: 98 (1965)
Interrelationship of ketone body metabolism and glucose utilization by adipose tissue in vitro.

63) Hanson P.G., Johnson R. E., Zaharko D. S.:
Metabolism 14: 1037 (1965)
Correlation between ketone body and free fatty acid concentrations in the plasma during early starvation in man.

64) Haro E. N., Blum S. M., Faloon W. W.:
Metabolism 14: 976 (1965)
The glucagon response of fasting obese subjects.

65) Hasselblatt A.:
Metabolism 12: 302 (1963)
Liberation of insulin bound to serum protein by tolbutamide.

66) Hasselblatt A., Schmieta J.:
Klin. Wschr. 39: 910 (1961)
Aktivierung von gebundenem Insulin durch Tolbutamid.

67) Havel R. J., Felts J. M., van Duyne C. M.:
J. lipid. res. 3: 297 (1962)
Formation and fate of endogenous triglycerides in blood plasma of rabbits.

68) Havel R. J., Frederickson D. S.:
J. clin. invest. 35: 1025 (1956)
The metabolism of chylomikrons. I. The removal of palmitic acid-1-$C^{14}$ labeled chylomikra from dog plasma.

69) Havel R. J., Goldfien A.:
J. lipid. res. 2: 389 ( 1961)
The role of the liver and extrahepatic tissues in the transport and metabolism of fatty acids and triglycerides in the dog.

70) Hennes A. R., Wajchenberg B. L., Fajans S. S., Conn J. W.:
Metabolism 6: 63 (1957)
Comparative effect of insulin and orinase on blood levels of pyruvate and alpha-ketoglutarate in normal subjects.

71) Hohorst H. J.:
Bergmeyer H. N.: Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie 1962

72) Hohorst H. J., Kreutz F. H., Bücher Th.:
Biochem. Z. 332: 18 (1959)
Über Metabolitgehalte und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte.

73) Hollister L. E., Wright A.:
J. atheroscl. res. 5: 445 (1965)
Diurnal variation of serum lipids.

74) Jungas R. L., Ball E. G.:
Biochemistry 3: 1696 (1964)
Studies on the metabolism of adipose tissue. XVII.

75) Jungas R. L., Ball E. G.:
Biochemistry 2: 382 (1963)
Studies on the metabolism of adipose tissue. XII.

76) Kay R. E., Entenman C.:
J. biol. chem. 236: 1006 (1961)
The synthesis of "chylomikronlike" bodies and maintenance of normal blood sugar levels by isolated perfused rat liver.

77) Kern F. jr., Eisenman B., Normel L.:
Am. j. clin.nutr. 16: 116 (1965)
Lipid metabolism in the ex vivo perfused liver.

78) Klingenberg M., von Häfen H.:
Biochem. Z. 337: 120 (1963)
Wege des Wasserstoffs in den Mitochondrien.

79) Kopetz K., Bottermann P., Eymer K. P., Schwartz K.:
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71: 762 (1965)
Untersuchungen über den Fettstoffwechsel bei Leberzirrhosen nach Glukose- und Tolbutamidbelastung.

80) Krahl M. E.:
The action of insulin on cells.
Academic Press, New York (1961)

81) Krebs H. A.:
Proc. roy. soc. med. 53: 71 (1960)
Biochemical aspects of ketosis.

82) Krebs H.A.:
Biochem. j. 80: 225 (1961)
The physiological role of the ketone bodies.

83) Krebs H. A., Eggleston L. V., D'Alessandro A.:
Biochem. j. 79: 537 (1961)
The effect of succinate and amytal on the reduction of acetoacetate in animal tissues.

84) Krebs H. A., Speake R. N., Hems R.:
Biochem. j. 94: 712 (1965)
Acceleration of renal gluconeogenesis by ketone bodies and fatty acids.

85) Langdon R. G.;
J. am. chem. soc. 77: 5190 (1955)
The requirement of triphosphopyridine nucleotide in fatty acid synthesis.

86) Laurell S.:
Acta physiol. scand. 47: 218 (1959)
Recycling of intravenously injected palmitic acid-1-$C^{14}$ as esterfied fatty acid in the plasma and the turnover rate of plasma triglycerides.

87) Laurell S., Christensson B.:
Acta physiol. scand. 44: 248 (1958)
Effect of a single dose of some hormones on plasma unesterfied fatty acid.

88) Lehninger A. L., Sudduth H. L., Wise J. B.:
J. biol. chem. 235: 2450 (1960)
D-beta-Hydroxybutyrate dehydrogenase of mitochondria.

89) Lipset M. B., Engel H. R., Bergenstal D. M.:
J. lab. clin. med. 56: 342 (1960)
Effects of glucagon on plasma unesterfied fatty acids and in nitrogen metabolism.

90) Löffler G., Geerling H., Weinges K. F.:
Verh. dtsch. Ges inn. Med. 71: 470 (1965)
Der Glukosestoffwechsel des isolierten Fettgewebes bei Lipogenese und Lipolyse.

91) Lohmann D., Bock A.:
Z. Altersforsch. 16: 206(1963)
Die Wirkung des Glukagons auf den Blutzuckerspiegel in Abhängigkeit vom Alter.

92) Loubatières A.:
Diabetes 6: 408 (1957)
The mechanism and action of the hypoglycemic sulfonamides.

93) Lynen F., Henning H., Bublitz C., Sörbo B., Kroplin-Rueff C.:
Biochem. Z. 330: 269 (1958)
Der chemische Mechanismus der Acetessigsäurebildung in der Leber.

94) Lynn W. S., Mac Leod R. M., Brown R. H.:
Effects of epinephrine, insulin and corticotropin on the metabolism of rat adipose tissue.

95) Madison L. L., Mebane D., Unger R., Lochner A.:
Clin. res. proc. 11: 63 (1963)
Evidence for a stimulatory feedback of ketone acids on pancreatic beta cells.

96) Mahler R., Stafford W. S., Tarrant M. E., Ashmore J.:
Diabetes 13: 297 (1964)
The effect of insulin on lipolysis.

97) Marks V.:
Brit. med. j. 1: 1539 (1960)
Response to glucagon by subjects with hyperinsulinism from islet cell tumours.

98) Mebane D., Madison L.:
J. clin. invest. 41: 63 (1963)
The hypoglycemic effect of ketone bodies.

99) Mebane D., Madison L. L.:
J. lab. clin. med. 63: 177 (1964)
Hypoglycemic action of ketones. I. Effects of ketones on hepatic glucose output and peripheral glucose utilization.

100) Melanby J., Williamson D. H.:
Medizinische Forschung. Bergmeyer. Verlag Chemie. (1962)

101) Miller M., Craig J. W., Mackenzie M. S., Drucker W. R., Cammarn M., Woodward H.:
Ann. N. Y. acad. sci. 71: 51 (1957)
Studies of the effect of intravenous tolbutamide on pyruvic and lactic acid concentrations in peripheral venous blood in normal and diabetic subjects and on splanchnic metabolism of fructose and glucose.

102) Mirsky J. A., Diengott D., Dolger H.:
Metabolism 5: 875 (1956)
The relations of various variables to the hypoglycemic action of 1-butyl-3-tolylsulfonylurea in patients with diabetes mellitus.

103) Neptune E. M. jr., Sudduth H. C., Fash F. J., Reish J. J.:
Am. j. physiol. 201: 235 (1961)
Metabolism of beta-hydroxybutyrate and acetoacetate by excised rat diaphragm and diaphragm homogenate.

104) Nestel P. J., Carrol K. F., Silverstein M. S.:
Lancet II:115 (1964)
Influence of free fatty acid metabolism on glucose tolerance.

105) Nestle P., Havel R. J., Bezman A.:
J. clin. invest. 41: 1915 (1962)
Sites of initial removal of chylomicron triglyceride fatty acids from the blood.

106) Newsholme E. A., Randle P. J.:
Biochem. j. 93: 641 (1964)
Regulation of glucose uptake by muscle. VII.

107) Newsholme E. A., Randle P. J., Manchester K. L.:
Nature 193: 270 (1962)
Inhibition of the phosphofructokinase reaction in perfused rat heart by respiration of ketone bodies, fatty acids and pyruvate.

108) Östman J.:
Acta med. scand. 177: 639 (1965)
Studies in vitro on fatty acid metabolism of human subcutaneous adipose tissue in diabetes mellitus.

109) Olivecrona T.:
J. lipid. res. 3: 439 (1962)
Metabolism of chylomicrons labeled with $C^{14}$ glycerol $H^3$ palmitic acid in the rat.

110) Olivecrona T., Belfrage P.:
Biochim. biophys. acta 98: 81 (1965)
Mechanisms for the removal of chyle triglyceride from the circulating blood as studied with ($^{14}C$) glycerol- and ($^{3}H$) palmitic acid- labeled chyle.

111) Onko J. A., Zilversmith D. B.:
Pro. soc. biol. med. 121: 319 (1966)
Correlation between concentration of circulating free fatty acids and ketone bodies.

112) Park C. R., Morgan H. E., Henderson M. J., Regen D. M., Cadenas E., Post R. L.:
Rec. progr. horm. res. 17ß 493 (1961)
The regulation of glucose uptake in muscle as studied in the perfused rat heart.

113) Pfeiffer E. F., Pfeiffer M., Ditschuneit H., Ahn C. S.:
Ann. N. Y. acad. sci. 82: 479 (1959)
Clinical and experimental studies of insulin secretion following tolbutamide and metahexamide administration.

114) Raben M. S., Hollenberg C. H.:
J. clin. invest. 39: 435 (1960)
Effect of glucose and insulin on the esterification of fatty acids by isolated adipose tissue.

115) Randle P. J.:
Symp. soc. exp. biol. 18: 129 (1964)
Fuel and power in the control of cabohydrate metabolism in mammalian muscle.

116) Randle P. J., Garland P. B., Hales C. N., Newsholme E. A.:
Lancet I 284: 785 (1963)
The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.

117) Randle P. J., Newsholme E. A., Garland P. B.:
Biochem. j. 93: 652 (1964)
Regulation of glucose uptake by muscle. VIII.

118) Recant L., Alp H., Koch M., Eggeman J.:
Lancet II:614 (1963)
Non-esterfied-fatty-acid releasing mechanism in diabetic serum.

119) Renold A. E., Martin D. B., Boswell B. R., Thorn G. W.:
Ann. N. Y. acad. sci. 71: 71(1957)
Studies on the site of action of the arylsulfonylureas in man.

120) Reshef L., Shapiro B.:
Biochim. biophys. acta 64: 578 (1962)
An acceptor for fatty acids in tissue particles.

121) Reshef L., Shapiro B.:
Biochim. biophys. acta 98: 73 (1965)
Fatty acid adsorption by liver and adipose tissue particles.

122) Roheim P. S., Eder H. A.:
Circulation 24: 1101 (1961)
The formation of lipoproteins by the isolated perfused rat liver.

123) Rubinstein D., Daniel A. M., Chiu S., Beck J. C.:
Canad. j. biochem. 43: 271 (1965)
The effect of homogenisation on free and esterfied fattyacid pools in adipose tissue.

124) Rubinstein D., Daniel A. M., Lechter L., Beck J. C.:
Canad. j. biochem. 43: 635 (1965)
Esterification of intra- and extracellular free fatty acids by the rat adipose tissue.

125) Salter J. M., Davidson J. W. F., Best C. H.:
Diabetes 6: 248 (1957)
The pathologic effects of large amounts of glucagon.

126) Samols E., Marks V.:
Brit. med. j. I: 507 (1963)
Insulin assay in insulinomas.

127) Samols E., Marri G., Marks V.:
Lancet II: 415 (1965)
Promotion of insulin secretion by glucagon.

128) Samols E., Tyler J., Marri G., Marks V.:
Lancet II: 1257 (1965)
Stimulation of glucagon secretion by oral glucose.

129) Schambye F., Tarding F.:
Ann. N. Y. acad. sci. 74: 557 (1959)
Changes induced by insulin and tolbutamide in the glucose output of the liver.

130) Schwamm H. A.:
Helv. ped. acta. 12: 361 (1957)
Die periphere Glukoseverwertung nach intravenöser Glukagonbelastung.

131) Schwarz K., Bottermann P., Claussen G., Kopetz K., Eymer K. P.:
Klin. Wschr. 40: 1183 (1962)
Untersuchungen über die Resorption und die biologische Halbwertszeit von Glycerin beim Menschen.

132) Seltzer H. S., Smith W. L.;
Clin. res. 8: 86 (1960)
Insulin activity in pancreatic venous blood: Enhancement by glucose and some hypoglycemic agents.

133) Shima K.:
Fol. endocr. jap. 40: 1545 (1965)
Study on free fatty acid metabolism with special reference to the suppressive effect of glucose upon mobilization of free fatty acid.

134) Simpson R. G.:
Metabolism 15: 1046 (1966)
Stimulation of insulin release by glucagon in noninsulindependent diabetics.

135) Spitzer J. J., Gold M., Branson B. J.:
Proc. soc. exp. biol. med. 118: 149 (1965)
Oxidation of free fatty acids by dog liver.

136) Spitzer J. J., Hohenleitner F. J.:
J. lipid. res. 2: 396 (1961)
Release of ree fatty acids by adipose tissue in vivo.

137) Steigerwald H., Böhle E., Schöffling K., Pfeiffer E. F.:
Dtsch. med. Wschr. 82: 1554 (1957)
Das verhalten des Intermediärstoffwechsels unter Belastung mit Insulin und D 860 bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern.

138) Stein Y., Shapiro B.:
Am. j. physiol. 196: 1238 (1959)
Assimilation and dissimilation of fatty acids by the rat liver.

139) Steiner G., Cahill G. F. jr.:
Ann. N. Y. acad. sci. 110: 749 (1963)
Adipose tissue physiology.

140) Stone D. B., Brown J. D., Cox C. P.:
Am. j. physiol. 210: 26 (1966)
Effect of tolbutamide and phenformin on lipolysis in adipose tissue in vitro.

141) Stowers J. M., Stein J. M.:
Proc. nutr. soc. 25: 67 (1966)
The glucose fatty acid cycle and human diabetes.

142) Sutherland E. W., De Duve C.:
J. biol. chem. 175: 663 (1948)
Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas.

143) Tanayama S., Ui M.:
Endocrinology 76: 910 (1965)
Decrease in the concentration of ketone bodies and free fatty acids in rat blood in response to a glucose load: Its possible relation to endogenous insulin activity.

144) Tarding F., Shambye P.:
Endocrinology 36: 222 (1958)
The action of sulfonylureas and insulin on the glucose output from the liver of normal dogs.

145) Teuscher A.;
Therap. Umsch. 20: 145 (1963)
Die Beurteilung von Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen mit dem intravenösen Tolbutamidtest.

146) Unger R. H., Eisentraut A. M.:
Diabetes 13: 563 (1964)
Studies of the physiological role of glucagon.

147) Unger R. H., Madison L. L.:
Clin. res. proc. 5: 187 (1957)
A new diagnostic test for mild diabetes mellitus.

148) Unger R. H., Madison L. L.:
Diabetes 7: 455 (1958)
A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus. Evaluation of an intravenous tolbutamide response test.

149) Unger R. H., Madison L. L.:
J. clin. invest. 37: 627 (1958)
Comparison of response to intravanously administered sodium tolbutamide in mild diabetic and non diabetic subjects.

150) Vaughan M.:
J. lipid res. 2: 293 (1961)
The metabolism of adipose tissue in vitro.

151) Vaughan M.:
J. biol. chem. 236: 2196 (1961)
Effect of hormones on glucose metabolism in adipose tissue.

152) Vaughan M., Berger J. E., Steinberg D.:
J. biol. chem. 239: 401 (1964)
Hormone sensitive lipase and monoglyceride lipase activities in adipose tissue.

153) Wallenfels K., Summ H. D., Creutzfeld W.:
Dtsch. med. Wschr. 82: 1581 (1957)
Enzymatische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der blutzuckersenkenden Medikamente.

154) Weinges K. F.:
Klin. Wschr. 39: 293 (1961)
Der Einfluß von Glukagon und Insulin auf den Stoffwechsel der nicht veresterten Fettsäuren am isolierten Fettgewebe der Ratte in vitro.

155) Wieland O., Löffler G.:
Biochem. Z. 339: 204 (1963)
Über den Mechanismus der gesteigerten Ketonkörperbildung.

156) Wieland O., Löffler G., Weiss L., Neufeld J.:
Biochem. Z, 333: 10 (1960)
Zur Acetessigsäure- und Cholesterinbildung bei experimenteller Ketose.

157) Wieland O., Weiss L.:
Biochem. biophys. res. comm. 10: 333 (1963)
Increase in liver acetyl- Co- A during ketosis.

158) Williamson J. R., Krebs H. A.:
Biochem. Z. 80: 540 (1961)
Acetoacetate as fuel of respiration in the perfused rat heart.

159) Williamson D. H., Melanby J., Krebs H. A.:
Biochem. Z. 82: 90 (1962)
Enzymic determination of D(-)-beta-hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood.

160) Zimmer G., Gries F. A., Jahnke K.:
Klin. Wschr. 42: 1020 (1964)
Das Verhalten von Metaboliten des Fettstoffwechsels im Serum adipöser und nicht adipöser Personen bei oraler Kohlenhydratzufuhr und kurzfristiger Nahrungskarenz.

161) Eggstein M., Allner,R., E. Kuhlmann, W. Knodel
Klin. Wschr. 44, 424 - 430, 1966
Vergleich von Auto-Analyzer-Daten mit nach konventioneller Technik bestimmten klinisch-chemischen Werten.

162) Knodel, W., M. Eggstein
Fette in der Medizin, 7. Folge, S. 5 - 7, 1966
Die Bestimmung der freien Fettsäuren im biologischen Material.

163) Eggstein, M. W. Knodel
Verhandl. dtsch. Ges. inn. Med. 72, 754 - 757, 1966
Kohlenhydrat- und Fettstoffwechselprodukte im Blut nach Insulin und Rastinon.

Lebenslauf.

Am ersten September 1941 wurde ich, Reinhold-Michael Schmülling, in Gelsenkirchen-Buer geboren als Sohn des Arztes Dr. med. Reinhold Schmülling und seiner Frau Elsa, geb. Reek.

Die gesamte Schulzeit erlebte ich in Ibbenbüren/Westf.. Dort machte ich im Frühjahr 1961 das Abitur.

In Marburg studierte ich 5, in Paris 2 und in Tübingen 4 Semester Medizin. 1967 bestand ich das Staatsexamen in Tübingen.

Die zweijährige Medizinalassistentenzeit verbrachte ich in Witten und Tübingen. Im Juli 1969 erhielt ich die Bestallung als Arzt.